

**Ergebnisse der endoskopischen paravasalen Injektionstherapie bei der
Behandlung oberer intestinaler Blutungen**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Grosse, Birgit
aus Bochum

Gießen 2003

Aus dem Medizinischen Zentrum für Innere Medizin

**Leiter: Prof. Dr. med. Seeger
des Universitätsklinikums Gießen**

Gutachter: Prof. Dr. med. Lübbecke

Gutachter: Prof. Dr. med. Padberg

Tag der Disputation: 28.05.2004

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbstständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe.

Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht.

Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.

meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Patienten und Methoden	3
2.1	Beschreibung der Stichprobe	3
2.2	Statistische Auswertung	6
3	Ergebnisse	8
3.1	Patientenkollektiv	8
3.2	Aktivität der Blutung	10
3.3	Endoskopische Injektionstherapie	13
3.4	Definitive Blutungsstillung	14
3.5	Rezidivblutung nach endoskopischer Blutungsstillung	17
3.5.1	Blutungsstigmata als Risikofaktor für eine Rezidivblutung bei Patienten mit Ulkuskrankheit	18
3.5.2	Schwere der Lebererkrankung als Risikofaktor für die Rezidivblutung	19
3.6	Behandlungsergebnisse	20
3.7	Operation	21
3.8	Mortalität	24
3.8.1	Mortalität bei Patienten mit Ösophagusvarizen	28
3.8.2	Mortalität bei Patienten mit Ulkus ventrikuli und Ulkus duodeni	29
3.8.3	Mortalität bei Patienten mit Mallory-Weiss-Läsion und Ulkus simplex Dieulafoy	29
3.8.4	Klinische Risikofaktoren für die Mortalität	30
3.8.4.1	Alter als Risikofaktor für die Mortalität	30
3.8.4.2	Begleiterkrankung als Risikofaktor für die Mortalität	31
3.8.4.3	Mortalität und Schwere der Lebererkrankung der Patienten mit Ösophagusvarizen	32
3.8.4.4	Beziehung zwischen primären endoskopischen Befunden und Mortalität	34
3.8.4.5	Rezidivblutung und Mortalität	34
3.9	Komplikationen unter paravasaler Injektionstherapie	35
4	Diskussion	38
4.1	Diskussion der Patienten mit akuter Ösophagusvarizenblutung	38
4.1.1	Aktivität der Blutung	38

4.1.2	Einfluß der Sklerosierungstherapie auf die primäre bzw. definitive Blutungsstillung (Erfolgsraten und Misserfolge)	38
4.1.3	Rezidivblutung nach endoskopischer Injektionstherapie	39
4.1.3.1	Schwere der Lebererkrankung als Risikofaktor für die Rezidivblutung	40
4.1.4	Einfluß der endoskopischen Injektionstherapie auf die Mortalität.....	41
4.1.4.1	Risikofaktoren der Mortalität	46
4.1.4.1.1	Rezidivblutung	46
4.1.4.1.2	Schwere der zugrundeliegenden Lebererkrankung	46
4.1.4.1.3	Begleiterkrankung	49
4.1.5	Komplikationen nach endoskopischer Injektionstherapie.....	49
4.1.6	Alternativverfahren	52
4.2	Diskussion der Patienten mit akuter Ulkusblutung	54
4.2.1	Aktivität der Blutung	54
4.2.2	Medikamentöse Einflüsse	56
4.2.3	Einfluß der endoskopischen Injektionstherapie auf die Blutungsstillung (Erfolgsraten und Misserfolge).....	57
4.2.4	Rezidivblutung nach endoskopischer Blutungsstillung.....	59
4.2.4.1	Blutungsstigmata bzw. –aktivität als Risikofaktor für das Auftreten einer Rezidivblutung	60
4.2.4.2	„Second look“- Endoskopie	61
4.2.4.3	Rezidivblutung und Operation.....	62
4.2.4.4	Medikamentöse Prävention der Rezidivblutung	65
4.2.5	Operation bei Ulkusblutung.....	65
4.2.6	Einfluß der endoskopischen Injektionsverfahren auf die Mortalität	68
4.2.6.1	Risikofaktoren der Mortalität	72
5	Zusammenfassung	76
	Summary	78
6	Literaturverzeichniss.....	80
	Lebenslauf.....	101
	Danksagung	103

1 Einleitung

Die endoskopisch durchgeführte paravasale Injektionstherapie von akut blutenden Läsionen des oberen Intestinaltraktes mit gefäßverödenden Substanzen (Sklerosierungstherapie) war in den letzten Jahrzehnten für die internistische Intensivmedizin die wichtigste interventionelle Maßnahme in der Gastroenterologie. Obwohl inzwischen neuere endoskopische Blutstillungsmaßnahmen, wie z.B. die Cliptherapie oder die intravasale Histoacrylinjektion entwickelt wurden, hat sie nach wie vor in der Primärtherapie einen hohen Stellenwert.

Die Idee, blutende vaskuläre Läsionen durch Verödung des blutenden Gefäßes mittels Applikation von so genannten „sklerosierenden Substanzen“ zu behandeln, wurde bereits 1939 (CRAWFORD & FRENCKNER) erstmals umgesetzt.

Zur Standardtherapie wurde diese Methode jedoch erst nach technischer Realisierung flächendeckender Verbreitung der flexiblen Fiberoptik-Endoskopie als Untersuchungsverfahren des oberen Intestinaltraktes.

Das ungelöste Problem der Ösophagusvarizenblutung, die Enttäuschung über die Ergebnisse der porto-cavalen Shuntchirurgie bzw. die hohe Mortalität dieses Verfahrens in der akuten Notfallsituation sowie die häufig verzweifelte Situation von Patienten, bei denen wiederholte Kompressionsbehandlungen des Ösophagus mittels Senkstaken- bzw. Linton-Nachlassonden durchgeführt werden mussten, hat die Suche nach endoskopischen Lösungsansätzen entscheidend vorangetrieben. Hinsichtlich der Blutungsstillung bei Ösophagusvarizen wurden verschiedene Techniken (paravasal oder intravasale Injektion des Sklerosierungsmittels) sowie unterschiedliche Agenzien (z.B. Adrenalin, hyperosmolare NaCl-Lösung, Äthanolaminolat) eingesetzt (CHEN et al 1986). In Europa etablierte sich jedoch sehr bald als Standardtherapie die paravasale Injektion von 1%iger Polidocanol-Lösung.

In den 80er Jahren wurde diese Technik in Analogie zur Ösophagusvarizenblutung auch auf andere blutende Gefäßläsionen des oberen Intestinaltraktes eingesetzt (SOEHENDRA 1985). Eine Überlegenheit der paravasalen Polidocanol- im Vergleich zur endoskopischen Adrenalin-Injektion konnte hierbei jedoch im Gegensatz zur Varizenblutung nicht gezeigt werden. Die alleinige Applikation des Vasokonstriktors Adrenalin (verdünnt 1:10000) erwies sich ebenfalls als effektiv bei der Therapie der akuten Ulkusblutung (CHUNG et al 1988). Ob die zusätzliche Verwendung eines

Sklerosierungsmittels nach der Injektion von Adrenalin- oder Kochsalzinjektion besser als die jeweils alleinige Anwendung ist, konnte durch kontrollierte Studien letztendlich nicht eindeutig geklärt werden (LAINE & PETERSON 1994).

Vielfach wird jedoch heute aufgrund der potentiellen Ausbildung von Nekrosen Polidocanolösung außerhalb der Sklerosierung von Ösophagusvarizen nicht mehr eingesetzt (MEISSNER & JIRIKOWSKI 1993).

Inzwischen sind in den letzten Jahren technisch ausgefeilte Verfahren entstanden und zum Teil zu neuen Therapiestandards herangereift.

Hinsichtlich der Ösophagusvarizenblutung stehen mit der intravasalen Enbucrilat-Injektion (SOEHENDRA et al 1986) und der Gummibandligatur (VAN STIEGMAN et al 1986) zwei mindestens gleichwertige endoskopische Therapieverfahren zur Verfügung.

Blutende Läsionen im Magen und Duodenum werden heutzutage vorzugsweise durch endoskopisch-mechanische Blutstillung mit Metallclips (Hämoclip, BINMOELLER et al 1993) behandelt. Gegenüber diesen Verfahren haben paravasale Injektionsverfahren den Vorteil der technisch wesentlich leichteren Durchführbarkeit, die insbesondere an die Routine und Fertigkeiten des assistierenden Personals weitaus geringere Ansprüche stellt. Dies kann im Einzelfall, insbesondere bei Notfällen, unter ungünstigen Umständen die Vorteile der technisch aufwändigeren Verfahren aufwiegen.

In Anbetracht des breiten endoskopisch-therapeutischen Spektrums ist es das Anliegen der vorliegenden Arbeit, retrospektiv die Ergebnisse einer mehrjährigen Polidocanol-Sklerosierungstherapie darzustellen, die von einigen wenigen erfahrenen Untersuchern mit vereinheitlichter Technik bei verschiedenen Blutungsläsionen erzielt wurden. Eine Besonderheit der Vorgehensweise war es, dass die Untersucher zur Vermeidung von Gewebsdestruktionen ausschließlich eine Evans'blue gefärbte Polidocanolösung verwendeten, um unter den Notfallbedingungen einer massiven Blutung mit schlechter Sicht Mehrfachinjektionen in das gleiche Mucosaareal zu vermeiden.

Ergebnisse und Komplikationen dieser Vorgehensweise bei gastrointestinalen Blutungen unterschiedlicher Ursache werden im nachfolgenden dargestellt und diskutiert.

2 Patienten und Methoden

2.1 Beschreibung der Stichprobe

Es wurden die Krankenakten aller Patienten ausgewertet, welche sich im Zeitraum vom 1.1.1988 bis zum 31.12.1994 am Zentrum für Innere Medizin der Justus-Liebig-Universität in Gießen einer notfallmäßigen (d.h. innerhalb 24 Std. nach Aufnahme), proximalen Intestinoskopie aufgrund Zeichen einer akuten oberen gastrointestinalen Blutung, wie z.B. akuter Hämatemesis oder Teerstuhl, unterziehen mussten.

Hierbei wurden diejenigen Fälle retrospektiv betrachtet, bei denen sich während der diagnostischen Endoskopie eine sklerosierungsbedürftige Blutungsquelle fand, die direkt bei Diagnosestellung unterspritzt wurde. Die folgenden Lokalisationen wurden unterschieden: Ösophagusvarizen, Mallory-Weiss-Läsionen, Ulzera ventrikuli und Ulzera duodeni. Bei den Ulzera ventrikuli wurden alle nicht malignen Ulzera, die sich im Kardiabereich (bis max. 5 cm unterhalb des gastroösophagealen Überganges) befanden als Ulkus simplex Dieulafoy klassifiziert und gesondert betrachtet. Andere Ursachen einer oberen gastrointestinalen Blutung, wie z.B. ulzerierte Karzinome, Ösophagitis oder eine erosive Gastritis, wurden von der Analyse ausgeschlossen.

Diejenigen Patienten, welche aufgrund der sich bei der Notfallendoskopie zeigenden Blutungsstigmata ausschließlich medikamentös behandelt wurden, fanden keine Berücksichtigung. Drei Patienten mit Ösophagusvarizen, welche sich bereits während der Aufnahme in einem akuten hämorrhagischen Schock befanden und bei denen der Tod so unmittelbar eintrat, dass eine therapeutische Endoskopie nicht mehr durchgeführt werden konnte, wurden von der Studie ausgeschlossen. Bei einer anderen, aus der Untersuchung ausgeschlossenen Patientin, konnte die Diagnose nicht gestellt werden, so dass keine Sklerosierung möglich war und sie letztendlich an einer Blutung aus einem Ulkus ventrikuli verstarb. Patienten, welche aufgrund einer akuten Blutung aus einem anderen Krankenhaus überwiesen worden waren, wurden nur in der Auswertung berücksichtigt, so lange auswärts keine endoskopische Therapie unternommen worden war. Ebenfalls von der Studie ausgeschlossen, wurden drei Patienten, welche kurze Zeit, d.h. innerhalb von zwei Tagen, nach der akuten Behandlung in ein anderes Krankenhaus verlegt wurden, so dass genaue Angaben über den Verlauf aufgrund des kurzen

Beobachtungszeitraumes nicht sinnvoll erschienen. Es handelte sich dabei um vom Patienten gewünschte Verlegungen in andere Kliniken bei zum Zeitpunkt des Transfers stabiler klinischer Situation.

Alle dokumentierten Parameter wurden für den gesamten, sich der Blutung anschließenden Krankenhausaufenthalt erfasst. Dieser Zeitraum erstreckte sich vom Tag der Aufnahme wegen akuter Blutung bis zum Tag der Entlassung bzw. dem Todestag. War eine Operation erforderlich, so wurde die Zeit in der chirurgischen Abteilung mitgewertet. Befanden sich die Patienten zu Beginn der Blutung bereits in stationärer Behandlung, so wurde ab dem Tag des Auftretens akuter Blutungszeichen mit nachfolgender Endoskopie gewertet.

Die erfassten Daten gaben Aufschluss über das Alter sowie die Begleit- oder Vormedikation der Patienten. Hierbei wurde die Einnahme von ASS und anderer nicht-steroidaler Antiphlogistika (NSAID= non-steroidal antiinflammatory drugs) gesondert berücksichtigt. Als Begleiterkrankung wurden solche Krankheiten erfasst, welche zusätzlich schon vor Auftreten der Blutung vorhanden waren. Nicht aufgeführt wurde dabei die Leberzirrhose bei Patienten mit Ösophagusvarizen, da diese in allen hier erfassten Fällen Ursache der Varikogenese war.

Es wurden retrospektiv drei Gruppen gebildet: Gruppe I umfasste die Patienten ohne zusätzliche Erkrankung. Gruppe II umfasste diejenigen Fälle mit einer vorbestehenden „stabilen“ Krankheit, die zum Zeitpunkt der Blutung keiner zusätzlichen Behandlung bedurfte, wie z.B. koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, abgelaufener Myokardinfarkt, zerebrovaskuläre Erkrankung, chronisch obstruktive Lungenerkrankung. Patienten in der Gruppe III litten an einer zusätzlichen schweren Begleiterkrankung. Hierunter fielen u.a. die dekompensierte Herzinsuffizienz, metastasierende Karzinome, die dialysepflichtige Niereninsuffizienz, Multiorganversagen und eine länger als eine Woche erforderliche Beatmungstherapie.

Für Patienten mit Ösophagusvarizen wurde eine Stadiumeinteilung der zugrunde liegenden Lebererkrankung nach Child-Pugh durchgeführt, eine ätiologische Untersuchung (Hepatitis B und C) erfolgte in allen Fällen. Aszites wurde als gesonderter Parameter anhand von klinischen sowie sonographischen Befunden erfasst und in „massiv“ (vorgewölbte oder gespannte Bauchdecken) oder nicht bzw.

mäßig vorhanden unterteilt. Die Ätiologie der portalen Hypertension wurde aus den Krankenakten ermittelt. Für die Ulzera ventriculi und duodeni wurde die Aktivität der Blutung gemäß der Forrest-Klassifikation eingeteilt.

Als approximatives Maß der Blutungsintensität wurde der Hämoglobinwert bei Aufnahme und die Zahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate während des Krankenhausaufenthaltes dokumentiert. Die Hämoglobinkonzentration wurde in fast allen Fällen täglich gemessen und Erythrozytenkonzentrate wurden von dem jeweilig verantwortlichen Arzt je nach klinischer Situation bei Hämoglobinwerten $\leq 10\text{g/dl}$ substituiert.

Die Indikation zur Sklerosierungsbehandlung wurde während der ersten durchgeführten Endoskopie von einem erfahrenen Endoskopeur gestellt und umfasste dabei neben der gesamten klinischen Situation des Patienten die endoskopischen Zeichen der Blutungsaktivität, die in der Auswertung dokumentiert wurden.

Die Sklerosierung der jeweils diagnostizierten Blutungsquelle erfolgte in allen Fällen mit Polidocanol (Äthoxysklerol®)¹. Zur Markierung des Sklerosierungsmittels wurde diesem von der Apotheke des Klinikums 1% Evans-blue-Farbstoff zugesetzt. Daraus resultierte eine tiefblaue, auch nach Gewebeinjektion gut identifizierbare Lösung. Ziel der Unterspritzungstherapie war sowohl eine sofortige Blutungsstillung als auch eine definitive Blutungskontrolle. Hierzu erfolgte bei den Patienten mit einem Ulkus bzw. einer Mallory-Weiss-Läsion eine tägliche endoskopische Kontrollsitzung, die eine wiederholte Unterspritzung mit einschloss, falls prognostisch ungünstige Stigmata, wie z.B. der sichtbare Gefäßstumpf, persistierten oder sich endoskopisch eine erneute Blutung darstellte. Das Verschwinden eines Gefäßstumpfes bzw. ein sich in Abheilung befindliches Ulkus bzw. Schleimhauteinriss wurden als Erfolgsparameter der endoskopischen Therapie angesehen.

Bei den Patienten mit Ösophagusvarizen wurde eine wöchentliche Kontrolle des Sklerosierungserfolges durchgeführt und im Hinblick auf eine vollständige Obliterierung der Varizenstränge eine weitere Sklerosierung auch ohne endoskopische Zeichen einer erneuten frischen Blutung durchgeführt.

¹ Die wenigen Einzelfälle, bei denen zusätzlich Suprarenin bzw. Histoacryl eingesetzt wurde, sind im Text gesondert gekennzeichnet.

Für alle Patienten erfolgte bei wiederholter Hämatemesis oder weiteren klinischen Zeichen einer erneuten Blutung eine sofortige Reendoskopie mit einer eventuell sich je nach präsentierenden Blutungsstigmata anschließenden Sklerosierung.

Ausgewertet wurde die Zahl der diagnostisch und therapeutisch durchgeführten Endoskopien sowie die Rate der durch die durchgeführte Sklerosierungstherapie definitiv erreichten Blutungskontrolle.

Die Rezidivblutung wurde nach folgenden Kriterien definiert und ausgewertet: erneute klinische Zeichen einer akuten Blutung, wie Hämatemesis, Hämatochezie, etc.; ein Hämoglobinabfall mit endoskopischen Zeichen einer Neublutung, Zeichen einer frischen Blutung bei einer Routineuntersuchung oder Zeichen eines hämorrhagischen Schocks. Auf die Analyse multipler Episoden wurde in dieser Arbeit verzichtet, sondern es wurde lediglich gewertet, ob ein Patient wiederholt geblutet hatte oder nicht.

Es wurden alle als wichtig erachteten Komplikationen erfasst, welche im Verlauf des Krankenhausaufenthaltes auftraten. Verschieden Arten von Komplikationen, wie z.B. pulmonale Probleme oder Herz-Kreislaufprobleme wurden dabei unterschieden von Komplikationen, die im direkten Zusammenhang zur Sklerosierungstherapie betrachtet werden können. Ausgeschlossen wurden dabei geringfügigere Komplikationen, wie z.B. temporäres Fieber und retrosternale Schmerzen.

Als positiver Behandlungserfolg wurde die Entlassung des Patienten aus der Krankenhausbehandlung nach definitiver Blutungsstillung gewertet, als Misserfolg galt die Verlegung zur operativen Blutungsstillung in die Chirurgie oder der Tod des Patienten. Die Indikation zur Operation stellte die endoskopisch nicht beherrschbare Blutung dar und lag im Ermessen des Untersuchers. Die Todesursachen wurden den ausgestellten Leichenschauscheinen bzw. den Sektionsberichten entnommen.

2.2 Statistische Auswertung

Die Auswertung der retrospektiv gewonnenen Daten erfolgte im Sinne der explorativen Datenanalyse.

Zur Beschreibung der Verteilung der erhobenen Parameter mussten die Eigenschaften der Parameter berücksichtigt werden.

Falls für das Merkmal von der Annahme der Normalverteilung ausgegangen werden konnte, wurde zur Schätzung des Logparameters der arithmetische Mittelwert und als Maß für die Variabilität die Standardabweichung bestimmt. Falls für stetige Merkmale von der Annahme der Normalverteilung nicht ausgegangen werden konnte, wurde zur Beschreibung der Verteilung der Median, der kleinste und der größte Wert und das Interquartilintervall berechnet.

Zur Beschreibung der Verteilung der Merkmalsausprägungen diskreter Merkmale wurde die absolute und relative Häufigkeit der Merkmalsausprägungen bestimmt. Die deskriptive Auswertung erfolgte getrennt für die unterschiedlichen Blutungsquellen. Die Frage nach möglichen Unterschieden wurde für diskrete Merkmale mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests (nominal skaliert) oder Fisher's exact test oder Mantel Haenszel-chi-Square-Test (ordinal skaliert) evaluiert. Für stetige Merkmale wurde der Wilcoxon-Test für unabhängige Stichproben angewandt. Die berechnete Wahrscheinlichkeit für das beobachtete oder ein extremeres Ereignis gibt einen Hinweis auf mögliche Unterschiede; dabei gibt p die Irrtumswahrscheinlichkeit bei der Annahme nicht zufallsbedingter Unterschiede an. Daher wird bei den Ergebnissen der Wert der Testwahrscheinlichkeit und die Wahrscheinlichkeit für das beobachtete oder ein extremeres Ereignis angegeben.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Für den sechsjährigen Zeitraum konnten insgesamt 138 Krankenakten von Patienten ausgewertet werden, welche bei der notfallmäßig durchgeführten diagnostischen Endoskopie eine sklerosierungsbedürftige Blutungsquelle zeigten, die einer der festgelegten Läsionen entsprach und im Anschluss an die Diagnose endoskopisch unterspritzt wurde.

Die untersuchten Patienten verteilten sich wie folgt auf die unterschiedlichen Blutungsquellen: 58 kamen mit einer akuten Ösophagusvarizenblutung, 29 bluteten aus einem Ulkus ventrikuli, 31 aus einem Ulkus duodeni. Bei 12 Patienten wurde eine Mallory-Weiss-Läsion als Blutungsquelle lokalisiert und bei acht Patienten ein Ulkus simplex Dieulafoy festgestellt. Die Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Verteilung der Patienten auf die verschiedenen Blutungsläsionen sowie das mediane Alter innerhalb der jeweiligen Patientengruppen.

Tabelle 1: Anzahl und Alter der Patienten unterteilt nach den unterschiedlichen Blutungsquellen

Blutungsquelle	Anzahl der Patienten	%	Alter ¹
Ösophagusvarizen	58	42	52 (39-62)
Ulkus ventrikuli	29	21	62 (55-75)
Ulkus duodeni	31	22	63 (54-72)
Mallory-Weiss-Läsion	12	9	46 (45-61)
Ulkus simplex Dieulafoy	8	6	78 (51-83)
gesamt	138	100	

¹ Medianwert und Interquartilintervall 1.-3. Quartil

Insgesamt 27 Patienten entwickelten eine obere gastrointestinale Blutung während eines aus anderem Grunde erforderlichen stationären Aufenthaltes. Es zeigte sich dabei, dass sich bereits 2/3 aller Patienten mit einem Ulkus duodeni bzw. ventrikuli in stationärer Behandlung befanden im Vergleich zu lediglich vier Patienten, welche aus Ösophagusvarizen bluteten.

Von den Patienten mit einer Mallory-Weiss-Läsion bzw. einem Ulkus simplex Dieulafoy trat die Blutung bei einem bzw. bei zwei bereits aus anderer Ursache hospitalisierten Patienten auf.

99 aller Patienten (72%) gaben an, zum ersten Mal aus der diagnostizierten Läsion zu bluten. Den Hauptteil (69%) der zum wiederholten Male blutenden Patienten stellten die an Ösophagusvarizen leidenden Patienten dar. Zum Teil waren diese in unterschiedlichem Ausmaß bereits früher endoskopisch in überwiegend auswärtigen Kliniken behandelt worden.

Den Ösophagusvarizen lag in allen Fällen eine Leberzirrhose zugrunde, die in 60 % äthyltoxisch bedingt und in 28 % der Fälle durch eine Hepatitis B oder C verursacht worden war. In 12 % waren andere Ursachen verantwortlich gewesen (z.B. Hämochromatose oder unbekannt).

Bei der Klassifizierung nach Child's-Pugh konnten 27 % der Leberzirrhotiker dem Child's Stadium A zugeordnet werden, 42 % dem Stadium B und 31 % dem Stadium C. Eine Unterteilung allein dem Schweregrad des Ascites nach ergab bei 35 % der Patienten mit Ösophagusvarizenblutung einen klinisch apparenten, massiven Ascites („tense ascites“), während bei den restlichen 65 % der Ascites entweder gar nicht oder nur mäßig ausgeprägt war.

21 von 60 Patienten (35 %) mit blutendem Ulkus duodeni bzw. ventrikuli gaben eine der Blutung vorausgegangene Einnahme von Acetylsalicylsäure (ASS) bzw. anderen nicht-steroidalen Antiphlogistika an. Interessanterweise lag der Prozentsatz mit 36 % beim Ulkus ventrikuli und 32 % beim Ulkus duodeni etwa gleich hoch.

Die Begleiterkrankungen wurden, wie bereits in dem Kapitel 2 beschrieben, in drei Gruppen unterteilt. Die Tabelle 2 gibt für die verschiedenen Blutungsläsionen die Anzahl der Patienten wider, bei denen die Begleiterkrankungen retrospektiv erfasst werden konnten. Insgesamt litten 82 Patienten an Begleiterkrankungen, die zur Hälfte in die Kategorie „schwer“ eingeteilt wurden. Dabei wurde der Hauptteil bei

Patienten mit Ulkuskrankheit erhoben, 54% der Patienten mit Ulkus ventrikuli resp. duodeni wiesen eine schwere Komorbidität auf. Auch litten drei der sieben Patienten mit einem Ulkus Dieulafoy an einer zusätzlichen schweren Erkrankung gegenüber nur zwei der 12 Patienten mit einem Mallory-Weiss-Syndrom. Lediglich drei Patienten aus der Gruppe der Ösophagusvarizen wiesen schwere Begleitkrankungen auf. Wie in Kapitel 2 erwähnt, wurde jedoch die Grunderkrankung der Leberzirrhose bei diesen Patienten nicht gewertet.

Tabelle 2: Patienten mit Begleitkrankungen unterschiedlicher Schweregrade bei unterschiedlichen Blutungsquellen

Blutungsquelle	Anzahl der Patienten mit chronischen Begleiterkrankungen unterteilt in			Gesamtanzahl der Patienten
	keine	leichte	schwere	
Ösophagusvarizen	34	20	3	57
Ulkus ventrikuli	4	9	15	28
Ulkus duodeni	6	8	17	31
Mallory-Weiss-Läsion	7	3	2	12
Ulkus simplex Dieulafoy	2	2	3	7
gesamt	53	42	40	135

3.2 Aktivität der Blutung

Die bei Aufnahme erfassten Hämoglobinwerte sowie die während der gesamten Aufenthaltsdauer transfundierten Erythrozytenkonzentrate sind in Tabelle 3 aufgeführt. Diese Parameter wurden wesentlich beeinflusst durch die Blutungsdauer, welche naturgemäß häufig nicht sicher eruierbar war. Andere Einflussgrößen auf die Zahl der transfundierten Konzentrate waren die Aktivität und die Zeit bis zum Einsatz der Endoskopie.

Auf eine weitergehende statistische Auswertung wurde verzichtet, jedoch zeigte sich, dass bei einer Blutung aus einem Ulkus duodeni und Ösophagusvarizen die meisten Erythrozytenkonzentrate substituiert wurden. Ebenfalls fällt auf, dass bei den Ulzera duodeni durchschnittlich mehr Erythrozytenkonzentrate verabreicht wurden als bei

den Ulzera ventrikuli. Der mittlere Hämoglobingehalt lag unabhängig von der Blutungslokalisierung deutlich unter 10 g/dl.

Tabelle 3: Hämoglobinwert bei Aufnahme und Anzahl der substituierten Erythrozytenkonzentrate

Blutungsquelle	Hämoglobin (g/dl)¹	Anzahl der Erythrozytenkonzentrate²
Ösophagusvarizen	8,5 ()	6 (3-10)
Ulkus ventrikuli	8,3 ()	5 (2-7)
Ulkus duodeni	8,1 ()	7 (3-9)
Mallory-Weiss-Läsion	6,7 ()	5 (3-7)
Ulkus simplex Dieulafoy	8,9 ()	2 (1-5)

¹ Geometrischer Mittelwert und 95%-Intervall

² Medianwert und Interquartilintervall 1. - 3. Quartil

Die Aktivität der Blutung wurde bei allen Lokalisationen während der ersten durchgeführten Endoskopie (Notfallendoskopie) festgehalten. Dabei wurde zum einen unterteilt in aktive Blutung, welche die spritzende bzw. massive oder die sickernde Blutung umfasste. Als Zeichen stattgehabter Blutung wurden der sichtbare Gefäßstumpf auf dem Ulkusgrund, ein adhärentes Koagel bzw. ein Fibrinnippel oder der hämatinbedeckte Grund gewertet.

Die Tabelle 4 zeigt eine Auflistung der Diagnosen mit den zugehörigen Aktivitätsraten. Wie aus dieser Tabelle entnommen werden kann, war die Blutung aus einem Ulkus duodeni und aus einer Mallory-Weiss-Läsion mit 61 bzw. 83 % häufiger aktiv als bei den anderen Blutungsquellen, bei welchen die Aktivität der Blutung zwischen 34 - 38 % variierte. Betrachtet man hier allein die Ösophagusvarizen, so zeigten 22 der 58 Patienten eine aktive Blutung zum Zeitpunkt der ersten Endoskopie.

Tabelle 4: Unterteilung der Patienten mit aktiver bzw. stattgehabter Blutung

Blutungsquelle	Anzahl der Patienten mit		Gesamtanzahl der Patienten
	aktiver Blutung	Zeichen der stattgehabten Blutung	
Ösophagusvarizen	22	36	58
Ulkus ventrikuli	10	19	29
Ulkus duodeni	19	12	31
Mallory-Weiss-Läsion	10	2	12
Ulkus simplex Dieulafoy	3	5	8
gesamt	64	74	138

Für die Ulzera ventrikuli und duodeni wurden spritzend bzw. sickernd blutende Bezirke, sichtbare nicht-blutende Gefäßstümpfe oder haftende Koagel als Stigmata gemäß der Forrest-Klassifikation eingeteilt (Tabelle 5).

Tabelle 5: Einteilung der Blutungsaktivität nach der Forrest-Klassifikation bei Patienten mit Ulkus ventrikuli/duodeni

Blutungsaktivität	Anzahl der Patienten
Forrest Ia (spritzende arterielle Blutung)	6
Forrest Ib (sickernde Blutung)	23
Forrest IIa (Läsion mit Gefäßstumpf)	27
Forrest IIb (koagelbedeckte Läsion)	4
gesamt	60

Bei der initial durchgeführten Endoskopie zeigten die meisten Ulzera (27) einen nicht-blutenden sichtbaren Gefäßstumpf (Forrest IIa) im Ulkusgrund. Nur eine kleine Zahl von Patienten (sechs) zeigte eine spritzende aktive Blutung (Forrest Ia), während 23 (38 %) eine aktive Sickerblutung (Forrest Ib) aufwiesen. Bei vier Patienten stellte ein haftendes Koagel die Sklerosierungsindikation dar.

Weiterhin wurden von den aktiv blutenden Ulzera ventrikuli und duodeni (Forrest I) diejenigen erfasst, welche zusätzlich einen Gefäßstumpf zeigten.

Hierbei ergab sich, dass 23 dieser insgesamt 29 Fälle umfassenden Gruppe aus einem sichtbaren Gefäßstumpf bluteten, von diesen drei spritzend (alle Ulkus duodeni) und 20 sickernd (12 Ulzera duodeni und acht Ulzera ventrikuli). Somit wiesen 50 der 60 untersuchten Ulzera ventrikuli bzw. duodeni einen sichtbaren Gefäßstumpf bei der Diagnose der Blutung auf. Wegen ähnlicher prognostischer Bedeutung von arterieller Blutung und so genanntem „Gefäßstumpf“ können diese nach Auffassung von THON und STÖLTZING (1990) in Modifikation der Forrest-Klassifikation zu einem gemeinsamen Stadium zusammengefasst werden. In der vorliegenden Studie wären diesem demnach 54 (90 %) Patienten zuzuordnen. Nach Ansicht der Autoren lässt sich nur durch Studien, die sich auf diese „Risikogruppe“ beziehen, auch mit kleineren Fallzahlen ein potentiell vorhandener, signifikanter Blutstillungseffekt endoskopisch-therapeutischer Maßnahmen nachweisen.

3.3 Endoskopische Injektionstherapie

Die mediane Krankenhausaufenthaltsdauer lag für die Ösophagusvarizenpatienten mit 32 (21-41) Tagen höher als für die Patienten mit Ulkuskrankheit, welche sich 21 (13-42) bzw. 19 (12-32) Tage in stationärer Behandlung befanden.

Patienten mit einer Mallory-Weiss-Läsion bzw. einem Ulkus simplex Dieulafoy benötigten lediglich eine stationäre Behandlungsdauer von 11 (7-15) bzw. 10 (5-21) Tagen.

Anzumerken ist, wie bereits in Kapitel 2 erwähnt wurde, dass bei Patienten mit Ösophagusvarizen die Kontroll- bzw. therapeutischen Endoskopien in wöchentlichem Abstand durchgeführt wurden, und dass das Ziel der Behandlung die Obliterierung der Varizenstränge war, wodurch sich die verlängerte Aufenthaltsdauer zum Teil erklären lässt. Ebenfalls war bei den Ulkuspatienten zum Teil eine weitere stationäre Behandlung aus anderen Gründen erforderlich, so dass die berechneten Medianwerte nicht als Maßstab für die Dauer einer endoskopischen Behandlung akuter Blutungen angesehen werden können, sondern lediglich in etwa den Beobachtungszeitraum anzeigen.

Bei der Auswertung der Anzahl der therapeutischen Endoskopiesitzungen lagen Patienten mit einer Ösophagusvarizenblutung mit einem Medianwert von 4 über dem

Gesamtdurchschnitt, während bei den Ulzera ventrikuli et duodeni zusammengefasst die Therapiefrequenz bei 2 lag (einzeln: Ulkus ventrikuli 1, Ulkus duodeni 2). Die Mallory-Weiss-Läsion und das Ulkus simplex Dieulafoy zeigten ebenfalls eine geringe Rezidivblutungsrate (= niedrige Behandlungsfrequenz), so dass durchschnittlich einmal sklerosiert wurde. Die Tabelle 6 zeigt eine Aufstellung der diagnostischen und therapeutischen Endoskopiesitzungen.

Tabelle 6: Anzahl der diagnostischen bzw. therapeutischen Endoskopiesitzungen

Blutungsquelle	Diagnostische Endoskopien¹	Therapeutische Endoskopien¹
Ösophagusvarizen	6 (3-7)	4 (2-5)
Ulkus ventrikuli	3 (3-5)	1 (1-2)
Ulkus duodeni	3 (3-5)	2 (1-2)
Mallory-Weiss-Läsion	3 (2-4)	1 (1-2)
Ulkus simplex Dieulafoy	4 (2-4)	1 (1-4)

1 Medianwert und Interquartilintervall 1. - 3. Quartil

Wie schon in Kapitel 2 erwähnt, war bei den Ösophagusvarizen das Ziel der Behandlung nicht nur die Kontrolle der Blutung, sondern die Obliterierung der Varizenstränge, was unter anderem die höhere Zahl der Sklerosierungen erklären mag. Auch lag die Rezidivblutungsrate bei diesen Patienten mit 31 % relativ hoch, was ebenfalls zu der größeren Zahl an therapeutischen Endoskopiesitzungen beigetragen hat.

3.4 Definitive Blutungsstillung

Anhand der Patientenakten wurde die definitive erfolgreiche Blutungskontrolle mittels der endoskopischen Sklerosierungstherapie, die während der gesamten Krankenhausaufenthaltsdauer erreicht worden war, für die unterschiedlichen Blutungsläsionen ermittelt. Die primäre Blutungsstillung nach einmaliger Sklerosierung wurde in dieser Studie nicht berücksichtigt.

Tabelle 7 zeigt die erfolgreiche permanente Blutungskontrolle in Abhängigkeit der Blutungsquelle. Insgesamt lag die definitive Blutungsstillung bei ca. 93 % (128 Patienten von 138). Die unterschiedlichen Blutungslokalisationen scheinen keinen Einfluss auf die Blutstillungsraten auszuüben. Wie aus der Tabelle hervorgeht, wurde bei den Mallory-Weiss-Läsionen bzw. dem Ulkus simplex Dieulafoy eine 100 %ige Blutungskontrolle mit Hilfe der endoskopischen Unterspritzungsmethode erreicht. Die kleine Fallzahl lässt jedoch keine allgemeine Aussage zu.

Tabelle 7: Definitive (dauerhafte) Blutungsstillung

Blutungsquelle	definitive Blutungsstillung		Gesamtanzahl der Patienten
	erreicht	nicht erreicht	
Ösophagusvarizen	54	4	58
Ulkus ventrikuli	27	2	29
Ulkus duodeni	27	4	31
Mallory-Weiss-Läsion	12	-	12
Ulkus simplex Dieulafoy	8	-	8
gesamt	128	10	138

Für das Ulkus ventrikuli konnte bei 27 (93 %) der 29 Patienten, für das Ulkus duodeni bei 27 (87 %) der 31 Patienten eine definitive Hämostase erreicht werden. Fasst man diese beiden Ulkusgruppen zusammen, ergibt sich eine Kontrolle in 54 (90 %) von 60 Fällen. Von den 58 Patienten mit Ösophagusvarizen konnte bei 54 (93 %) die Blutung während des Krankenhausaufenthaltes durch die endoskopische Unterspritzung beherrscht werden.

Betrachtet man die insgesamt zehn Patienten, deren Blutung nicht permanent gestillt werden konnte, so ergibt sich folgendes Bild: alle vier Patienten mit Blutung aus Ösophagusvarizen verstarben, fünf Patienten mit einem Ulkus ventrikuli bzw. duodeni wurden einer chirurgischen Behandlung zugeführt, während bei einem Patienten mit Ulkus duodeni versucht wurde, die Blutung mit Hilfe einer Embolisation der A.gastroduodenalis zu stillen. Die therapeutische Endoskopie konnte hier nicht als erfolgreich bei der dauerhaften Sicherung der Blutungsstillung angesehen werden. Das Risiko einer Operation schien aufgrund der schweren

Begleiterkrankungen dieses Patienten nicht tragbar. Er verstarb an den Folgen des hämorrhagischen und protrahierten septischen Schocks.

Fünf der sechs Patienten, dessen Blutung nicht definitiv beendet werden konnte, zeigten einen sichtbaren Gefäßstumpf bei der Notfallendoskopie, der sechste eine spritzende Blutung. Genauere Angaben sind den Tabellen 13 und 15 zu entnehmen, welche die verstorbenen und operierten Patienten genauer charakterisieren.

Eine Vorbehandlung mit NSAID's von Patienten mit einem Ulkus duodeni bzw. ventrikuli hat hinsichtlich des Behandlungsverlaufes möglicherweise einen negativen Einfluss. Von den insgesamt 20 Patienten, welche NSAID's vor der Blutung eingenommen hatten, konnten 85 % (n=17) erfolgreich endoskopisch behandelt werden, im Vergleich zu 92% (n=36) der 39 Patienten ohne Vormedikation. Die aktive Blutung zu Beginn der Behandlung hatte keinen signifikanten Einfluss auf die definitive Blutungskontrolle bei Patienten mit einem peptischen Ulkus.

Bei den Ösophagusvarizenpatienten zeigten 22 der 58 Patienten eine aktive Blutung zum Zeitpunkt der Notfallendoskopie, während 36 Patienten Stigmata einer stattgehabten Blutung aufweisen. (s. Tab.4). Im Vergleich zeigen beide Gruppen nahezu identische Blutstillungsraten (94 % bzw. 91 %), so dass hier ebenfalls kein Zusammenhang erkennbar wurde. Auch die Rezidivblutung schien der statistischen Auswertung nach keinen sichtbaren Einfluss auf die Blutungskontrolle der blutenden Ösophagusvarizen zu haben.

3.5 Rezidivblutung nach endoskopischer Blutungsstillung

Tabelle 8 zeigt unterteilt nach den einzelnen Blutungsquellen die Anzahl der Patienten, bei denen eine bzw. mehrere Rezidivblutungen auftraten.

Tabelle 8: Anzahl der Patienten mit Rezidivblutung

Blutungsquelle	Anzahl der Patienten		Gesamtanzahl der Patienten
	mit Rezidivblutung	ohne Rezidivblutung	
Ösophagusvarizen	18	40	58
Ulkus ventrikuli	4	25	29
Ulkus duodeni	9	22	31
Mallory-Weiss-Läsion	2	10	12
Ulkus simplex Dieulafoy	1	7	8
gesamt	34	104	138

31% der Patienten mit Ösophagusvarizen und 29% Ulkus duodeni erlitten eine bzw. mehrere Rezidivblutungen und zeigten damit das häufigste Auftreten. Sie unterschieden sich dabei jedoch nicht deutlich von den übrigen

Blutungslokalisationen. Zu erkennen ist, dass die Ulzera ventrikuli mit 4 (14%) Fällen eine niedrigere Rate zeigten als die Duodenalulzera. Fasst man die Ulzera duodeni und ventrikuli zusammen, ergibt sich eine Rezidivrate von 20%.

Beim Ulkus simplex Dieulafoy und bei der Mallory-Weiss-Läsion kam es in jeweils einem bzw. zwei Fällen zu einer Rezidivblutung. Dieses wurde bei der kleinen Fallzahl statistisch nicht weiter ausgewertet.

3.5.1 Blutungsstigmata als Risikofaktor für eine Rezidivblutung bei Patienten mit Ulkuskrankheit

Die Tabelle 9 zeigt den Zusammenhang zwischen einem sichtbaren Gefäßstumpf und dem Auftreten einer Rezidivblutung. Dabei zeigte sich, dass 12 von 50 Fällen (24 %) mit einem sichtbaren Gefäßstumpf erneut bluteten. Nur ein einziger Patient ohne sichtbaren Gefäßstumpf erlitt eine Rezidivblutung.

Tabelle 9: Rezidivblutung bei Läsionen mit und ohne sichtbaren Gefäßstumpf

Sichtbarer Gefäßstumpf	Anzahl der Patienten		Gesamtanzahl der Patienten
	mit Rezidivblutung	ohne Rezidivblutung	
ja	12	38	50
nein	1	9	10
gesamt	13	47	60

Wurde die Aktivität der Blutung in Verbindung mit dem Auftreten einer Rezidivblutung für die peptischen Ulzera überprüft, so ergab sich eine deutliche Tendenz dahingehend, dass Patienten mit einer aktiven Blutung (vgl. Tab. 4) zum Zeitpunkt der Notfallendoskopie im weiteren Verlauf weitaus häufiger (38%) ein Rezidiv erlitten als jene ohne (7%).

Es wurde ebenfalls für Patienten mit Ösophagusvarizen der Zusammenhang zwischen der Aktivität der Blutung und dem Auftreten einer Rezidivblutung geprüft. Dieser erwies sich als bedeutungslos.

3.5.2 Schwere der Lebererkrankung als Risikofaktor für die Rezidivblutung

Die Tabelle 10 gibt den Zusammenhang zwischen dem Child-Pugh-Index der Ösophagusvarizenpatienten und der Häufigkeit eines Auftretens einer Rezidivblutung wider. Es scheint, dass mit zunehmender Verschlechterung der Leberfunktion die Rate der Patienten, welche eine bzw. mehrere Rezidivblutungen erleiden, steigt.

Tabelle 10: Häufigkeit einer Rezidivblutung in Abhängigkeit vom Child-Pugh-Index

Child-Pugh-Index	Anzahl der Patienten		Gesamtanzahl der Patienten
	mit Rezidivblutung	ohne Rezidivblutung	
A	1	14	15
B	7	16	23
C	9	8	17
gesamt	17	38	55

Die Tabelle 11 zeigt, dass insgesamt 11 (58 %) der 19 Patienten mit klinisch apparentem massiven Aszites eine Rezidivblutung erlitten, verglichen mit 6 (17 %) von 36 Patienten ohne massiven Aszites. Die statistische Auswertung ergibt dabei einen deutlichen Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Rezidivblutung und dem Vorhandensein eines massiven Aszites.

Tabelle 11: Aszites und Rezidivblutungsfrequenz bei Ösophagusvarizen

Aszites	Anzahl der Patienten		Gesamtanzahl der Patienten
	mit Rezidivblutung	ohne Rezidivblutung	
massiv	11	8	19
kein/mäßig	6	30	36
gesamt	17	38	55

3.6 Behandlungsergebnisse

Als Behandlungserfolg war die Entlassung des Patienten aus der Krankenhausbehandlung nach endoskopisch erfolgreich gestillter Blutung definiert worden. Als Misserfolg waren der Tod des Patienten oder die operative Versorgung der endoskopisch nicht beherrschbaren Blutung bezeichnet worden. Tabelle 12 gibt den Ausgang für die unterschiedlichen Blutungsquellen an.

Tabelle 12: Übersicht über die Ergebnisse der paravasalen Injektionstherapie bei den unterschiedlichen Blutungsquellen

Blutungsquelle	Anzahl der Patienten			Gesamtanzahl der Patienten
	Entlassung	Operation	Tod	
Ösophagusvarizen	52	-	6	58
Ulkus ventrikuli	23	1	5	29
Ulkus duodeni	21	3	7	31
Mallory-Weiss-Läsion	11	-	1	12
Ulkus Dieulafoy	6	-	2	8
gesamt	113	4	21	138

Insgesamt konnten 113 von 138 Patienten (82 %) erfolgreich endoskopisch sklerosiert und als „geheilt“ nach Hause entlassen werden. Die höchsten Raten zeigten hier die Patienten mit Mallory-Weiss-Syndrom und Ösophagusvarizen mit 11 von 12 (92 %) bzw. 52 von 58 (90 %). Das Ulkus duodeni wies mit 21 von 31 (68 %) die niedrigste Rate auf, während 23 von 29 (79 %) der Patienten mit Ulkus ventrikuli, bzw. 6 von 8 mit einem Ulkus simplex Dieulafoy geheilt aus der stationären Behandlung entlassen werden konnten.

Im Vergleich mit der Variablen „definitive Blutungskontrolle“, zeigten sich hierbei unterschiedliche Ergebnisse. Während immerhin bei 93 % der gesamten Patienten die Blutung erfolgreich dauerhaft endoskopisch gestillt werden konnte, verließen dennoch lediglich 82 % der Behandelten nach gelungener Unterspritzungstherapie als „geheilt“ die Klinik.

Besonders groß zeigte sich der Unterschied für die Patienten mit einem Ulkus duodeni. Einerseits konnte bei 87 % der Patienten die Blutung definitiv gestillt werden, andererseits wurden lediglich 68 % entlassen.

Diese Diskrepanz zeigt, dass die erfolgreiche endoskopische Blutungsstillung allein nicht einen Garanten für die „geheilte“ Entlassung des Patienten aus der Klinik darstellte, sondern dass hierbei andere Faktoren eine wichtige Rolle spielten.

3.7 Operation

Wie aus der Tabelle 12 ersichtlich wird, wurden weder Fälle einer Mallory-Weiss-Läsion noch eines Ulkus simplex Dieulafoy chirurgisch behandelt. Gleichfalls wurde kein Patient mit einer Blutung aus Ösophagusvarizen operiert.

Insgesamt fünf (8,3 %) der 60 Patienten mit einem Ulkus ventrikuli bzw. duodeni wurde durch eine notfallmäßig durchgeführte Operation behandelt. Darunter befanden sich drei Patienten mit einem Ulkus duodeni sowie zwei mit einem Ulkus ventrikuli, von denen eine Patientin in Folge des hämorrhagischen Schocks im Anschluss an die Operation verstarb.

Die Tabelle 13 enthält eine Aufstellung der Patienten, welche sich einer Notfalloperation unterziehen mussten.

Tabelle 13: Übersicht von operierten Patienten mit Ulkus ventrikuli bzw. duodeni

Alter	BQ ¹	Op-Indikation	Tage ²	Begleiterkrankung	Blutungsaktivität	Rezidiv blutend	Komplikation	Ausgang ³
76	UV	endoskopisch nicht stillbare Blutung	1	dekompensierte Herzinsuffizienz	großer blutender Gefäßstumpf	nein	intraoperativ Pneumothorax	Übernähung Tod im hämorrhag. Schock
39	UV	endoskopisch nicht stillbare Blutung	24	BI-Op/Vagotomie (innerh. 2 Wochen vor Aufnahme	blutend. Gefäßstumpf	ja (3x massiv)	Ulkuspenetration Arrosionsblutung der V. lienalis	Übernähung Entlassung
54	UD	endoskopisch nicht stillbare Blutung	1	Rheumatoide Arthritis	spritzende Blutung aus großem Gefäßstumpf	nein	Ulkuspenetration	modifizierte Pyloroplastik Entlassung
60	UD	endoskopisch nicht einsehbarer Ulcusgrund	1	Asthma bronchiale, Z.n. Knieoperation	spritzende Blutung aus Gefäßkonvolut	nein	Ulkuspenetration Arrosionsblutung A. pancreaticodu.	Y-Roux-Resektion Entlassung
56	UD	V.a. Perforation bei akutem Abdomen	4	dialysepflichtige Niereninsuffizienz	Gefäßstumpf mit Koagel	nein	Duodenalwandhämatom /schwere Begleitpankreatitis	Laparatomie Entlassung

¹ BQ= Blutungsquelle: UV = Ulkus ventrikuli; UD = Ulkus duodeni² Anzahl der Tage ab Aufnahme bis Operation³ Operationsverfahren

Dargestellt sind unter anderem die Operationsverfahren, die Indikation zur notfallmäßigen Operation, sowie die Begleiterkrankungen der Patienten. Es lassen sich mögliche Gründe für die notfallmäßige Operation erkennen, für eine statistische Auswertung erscheint die Fallzahl zu gering.

Die Indikation zur Operation war die endoskopisch nicht beherrschbare Blutung. Bei der zuletzt aufgeführten Patientin bestand der Verdacht auf eine Ulkusperforation bei akutem Abdomen nach viertägigem Aufenthalt mit einmaliger Unterspritzung. Bei drei der fünf Patienten wurde die Indikation sofort nach einmaligem Unterspritzungsversuch gestellt, während bei dem 39-jährigen Patienten 24 Tage trotz drei massiver Rezidivblutungen versucht worden war, die Blutung endoskopisch zu stillen. Ausschlaggebend für das lange Hinauszögern einer Operation waren die bereits vorher stattgehabten, erfolglosen chirurgischen Eingriffe gewesen sein, welche in einer auswärtigen Klinik durchgeführt worden waren. Bei allen operativ versorgten Patienten fand sich bei der ersten Endoskopie ein sichtbarer Gefäßstumpf, zwei von ihnen bluteten spritzend und zwei sickernd.

Mit Ausnahme der erstaufgeführten 76-jährigen Patientin wurde bei allen operierten Patienten während der Operation eine Komplikation der Ulkuskrankheit bzw. möglicherweise eine Sklerosierungsfolge festgestellt. Dabei zeigte sich bei drei Patienten eine Penetration des Ulkus sowie bei einer Patientin ein Duodenalwandhämatom mit Begleitpankreatitis. Lediglich diejenige Patientin, welche keine Komplikation erlitten hatte, verstarb post-operativ laut Leichenschauschein an den Folgen des hämorrhagischen Schocks. Sie war in der Gruppe der Operierten mit 75 Jahren die älteste Patientin und litt ebenfalls an einer schweren Begleiterkrankung. Die übrigen Patienten, die ausnahmslos nicht älter als 60 Jahre waren, konnten nach erfolgreicher Operation das Krankenhaus als „geheilt“ verlassen.

Zwei der operierten Patienten gehörten der Komorbiditätsgruppe III und litten somit an zusätzlichen schweren Begleiterkrankungen. Die übrigen wurden der Gruppe II zugeteilt, von ihnen hatten sich zwei Patienten einer kurze Zeit vorausgegangenen Operation unterziehen müssen. Dabei bleibt zu dem 39-jährigen Patienten zu erwähnen, dass 17 Tage vor Aufnahme wegen akuter Blutung in die

Universitätsklinik bereits in einem auswärtigen Krankenhaus wegen einer akuten Ulkusblutung eine 2/3 Magenresektion durchgeführt worden war, und sieben Tage später eine trunkuläre Vagotomie aufgrund einer post-operativen erneuten Blutung notwendig wurde. In der Medizinischen Klinik Gießen wurde zunächst die endoskopische Blutstillung über 24 Tage lang mit insgesamt vier Unterspritzungen versucht. Es kam jedoch, wie schon oben erwähnt, zu insgesamt drei schweren Rezidivblutungen und in der schließlich durchgeführten Laparatomie fand sich ein penetriertes Ulkus mit einer Arrosionsblutung der Milzarterie, außerdem zahlreiche weitere nicht-blutende Restulzera. Nach Übernähung verlief der post-operative Verlauf problemlos.

Nur zwei der fünf Patienten hatten vorher NSAID's eingenommen.

3.8 Mortalität

Die Gesamtmortalität aller untersuchten Patienten, welche primär mit der endoskopischen Injektionstherapie wegen einer akuten Blutung aus den untersuchten Läsionen behandelt worden waren, betrug für die Länge des Krankenhausaufenthaltes 15 %.

Für die Patienten mit einer Blutung aus Ösophagusvarizen lag die Mortalitätsrate bei ca. 10 %, während die Ulzera duodeni und ventrikuli, fasst man sie als eine Gruppe zusammen, eine Rate von 20°% erkennen ließen.

Ein Patient mit einer Mallory-Weiss-Läsion bzw. zwei Patienten mit einem Ulkus simplex Dieulafoy verstarben während des Krankenhausaufenthaltes.

Die Tabellen 14-16 geben u.a. einen Überblick über Todesursachen, Alter bzw. Begleiterkrankungen der verstorbenen Patienten unterteilt für die einzelnen Blutungslokalisationen.

Tabelle 14: Mortalität bei Patienten mit Ösophagusvarizenblutung

Alter	Child	Aszites	Begleiterkrankung	Tage ¹	Blutungs-aktivität	Rezidiv-blutung	Blutungs-stillung ²	Komplikation	Todesursache
83	B	massiv	Diabetes mellitus	24	Fibrin-nippel	ja (1 X)I	nein	Blutung aus Sklerosierungsulcus und Perforation	Ulcusblutung und Sepsis bei Perforation
68	C	massiv	KHK, Diabetes mellitus	35	massive aktive Blutung	ja (1 X)	ja	Sklerosierungsulcus-blutung, Hepatorenales Syndrom, Apoplex	Hepatorenales Syndrom
74	C	massiv	dek. Herzinsuffizienz. metastasierendes Leberzell-CA	31	spritzende aktive Blutung	ja (3 X)I	nein	Aspirationspneumonie	Hämorrhag.Schock bei rezidivierenden Blutungen
34	C	massiv	keine	12	Fibrin-nippel	nein	ja	spontane bakterielle Peritonitis und Hepatorenales Syndrom	SBP und Hepatorenales Syndrom
56	C	massiv	keine	12	aktive Blutung	ja (1x)	nein	Blutaspiration	Hämorrhag. Schock b. rez. Blutungen
40	B	kein	keine	15	spritzende Blutung	ja (2X)	nein	Aspirationspneumonie	Hämorrhagischer Schock mit Beatmung und Organversagen
¹ Anzahl der Tage ab Aufnahme bis Tod							² definitive Blutungsstillung		

Tabelle 15: Mortalität bei Patienten mit Blutung aus einem Ulcus ventriculi bzw. duodeni

Alter	BQ ¹	Begleiterkrankung	Tage ²	Blutungs-aktivität	Rezidivblutung	Blutungsstillung	Komplikation	Todesursache
62	UV	dialysepflichtige Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, AVK	42	Ila, Ib	nein	ja	keine	Herz-Kreislaufversagen bei schwerem diabetischem Spätsyndrom
64	UV	dek. Herz- und Niereninsuffizienz respiratorische Partialinsuffizienz b. Sarkoidose III, diabetisches Spätsyndrom	16	Ila, Ib	nein	ja	keine	akutes Nieren- und Kreislaufversagen bei terminaler Niereninsuffizienz
75	UV	posthepatische Leberzirrhose high-grade NHL	53	Ila	nein	ja	keine	Z.n. Chemotherapie mit Sepsis und Herz-Kreislaufversagen
76	UV	CML, Z.n. Myokardinfarkt bei KHK	2	Ila	nein	ja	keine	akutes Herz u. Kreislaufversagen bei KHK
70	UD	dialysepflichtige Niereninsuffizienz, Wegenersche Granulomatose, Ak-Mangelsyndrom m. rez. Pneumonien resp. Insuff, KHK, Z.n. Myokardinfarkt	42	Ila	nein	ja	keine	respiratorische Insuffizienz und septisches Herz - Kreislaufversagen
68	UD	Herzinsuffizienz (HOCM) und Langzeitbeatmungen. Milzextirpation bei Embolie, post-Op Sepsis	23	Ila	nein	ja	keine	septisches Herz-Kreislaufversagen
67	UD	Cavathrombose mit intrazerebraler Blutung nach Lyse	22	Ila	nein	ja	keine	Sepsis mit Multiorganversagen
74	UD	Landouzy-Sepsis bei Miliartbc, komp. Niereninsuffizienz	5	Ia	ja	nein	keine	protrahierter terminal septischer Schock
89	UD	Pneumokokkenpneumonie bei Lungenfibrose	42	Ila, Ib	ja	ja	keine	Herz-Kreislaufversagen bei Pilzpneumonie
62	UD	COPD, KHK, komp. Niereninsuffizienz, Rheumatoide Arthritis	5	Ila	nein	ja	keine	Hämorrhagischer Schock bei Aufnahme und septischer Schock nach Mesenterialinfarkt
82	UD	dekompensierte Herz- und Niereninsuffizienz, KHK, myelodysplastisches Syndrom	8	Ila, Ib	nein	ja	keine	Herz-Kreislaufversagen bei dekompensierter Herzinsuffizienz

¹BQ=Blutungsquelle: UV=Ulcus ventriculi DU=Ulcus duodeni ²vergl. Tabelle 5 ³Anzahl der Tage ab Aufnahme bis Tod

Tabelle 16: Patienten mit Mallory-Weiss-Läsion bzw. Ulcus simplex Dieulafoy

Alter	BQ ³	Begleiterkrankung	Tage ¹	Blutungs-aktivität ²	Rezidiv blutung	Blutung stillung	Kompli-kation	Todesursache
71	MW	primäres Leberzell-CA, primäre biliäre Leberzirrhose	10	Ib	ja (1X)	ja	keine	akutes Leberversagen
82	UDieu	nicht aus Akte ersichtlich	13	IIa;Ib	nein	ja	?	genaue Ursache nicht ersichtlich (pulmonale Überwässerung)
61	UDieu	COPD, Leber-Cl, perforierte Sigmadivertikulitis u. Peritonitis mit Hartmann-OP u. Milzextirpation	26	IIa ¹¹	ja (1X)	ja	keine	protrahierter allgemeiner Schock bei Pilzpneumonie ,Hämatothorax, ANV

¹ Anzahl der Tage ab Aufnahme bis Tod

² vergl. Tabelle 5

³ BQ= Blutungsquelle: MW: Mallory-Weiss-Läsion Udieu: Ulcus Dieulafoy

¹¹ Zusätzlich Ulcus ventriculi und Mallory-Weiss-Läsion

3.8.1 Mortalität bei Patienten mit Ösophagusvarizen

Wie die Tabelle 14 zeigt, verstarben insgesamt sechs Patienten, die wegen akuter Blutung aus Ösophagusvarizen in der Medizinischen Klinik in Gießen behandelt wurden. Dabei wurde als Todesart das Verbluten in drei Fällen beschrieben, während die übrigen drei Patienten an Komplikationen, die im Verlauf des Aufenthaltes entstanden, verstarben. In einem Todesfall kann dabei eine direkte Komplikation der Sklerosierungstherapie verantwortlich gemacht werden, da es in Folge der Perforation des Sklerosierungssulkus zur Sepsis kam. Betrachtet man die Tabelle 14, so kann festgestellt werden, dass durchschnittlich 21,5 Tage bis zum Todestag vergingen. Mit Ausnahme eines Patienten zeigten alle einen massiven Ascites, vier befanden sich im Child-Pugh-Stadium C. Bei vier der sechs Patienten konnte die Blutung endoskopisch nicht dauerhaft gestillt werden. Das mediane Alter der verstorbenen Ösophagusvarizenpatienten lag bei 62 Jahre. Bleibt die Grunderkrankung der Leberzirrhose unberücksichtigt, litt nur ein Patient an einer zusätzlichen schweren Begleiterkrankung. Eine Rezidivblutung trat bei fünf der sechs Verstorbenen auf, wobei es bei einem Patienten zwei Mal und bei einem weiteren Patienten sogar drei Mal zu einer erneuten Blutung kam.

3.8.2 Mortalität bei Patienten mit Ulkus ventrikuli und Ulkus duodeni

Die Tabelle 15 gibt eine Übersicht über die verstorbenen Patienten mit Ulkuskrankheit.

Bis zum Todestag vergingen durchschnittlich 24 Tage. Die Patienten waren ohne Ausnahme älter als 60 Jahre und litten zu 54 % an schweren Begleiterkrankungen. Bei den Verstorbenen konnte in allen Fällen ein sichtbarer Gefäßstumpf oder eine aktive Blutung zum Zeitpunkt der ersten durchgeführten Endoskopie nachgewiesen werden. Lediglich zwei der 12 Patienten erlitten eine Rezidivblutung. Mit Ausnahme eines Patienten, bei dem eine Embolisation der A. gastroduodenalis erforderlich wurde, und einer operierten Patientin, konnte bei den übrigen verstorbenen Patienten die Blutung endoskopisch gestillt und soweit unterspritzt werden, dass bei der Kontrollendoskopie kein Gefäßstumpf mehr sichtbar war, bzw. sich das Ulkus in Abheilung befand. Lediglich bei einem Patienten konnte der endoskopische Nachweis eines sich in Abheilung befindlichen Ulkus nicht erbracht werden, da er bereits am Tag nach Aufnahme tot aufgefunden wurde, ohne jedoch vorher klinische Zeichen einer Rezidivblutung gezeigt zu haben.

Zu der hohen Mortalität der Patienten mit einem Ulkus duodeni bzw. ventrikuli scheinen die zusätzlichen Begleiterkrankungen demnach wesentlich beizutragen. Nur in zwei der 12 Fälle erscheint der hämorrhagische Schock und somit die Blutung als hauptverantwortliche Todesursache.

3.8.3 Mortalität bei Patienten mit Mallory-Weiss-Läsion und Ulkus simplex Dieulafoy

Wie aus der Tabelle 16 ersichtlich wird, zeigte die erstaufgeführte Patientin neben ihrem Mallory-Weiss-Einriss ein Ulkus am gastroösophagealen Übergang mit Gefäßstumpf, welches jedoch bei der Kontrollgastroskopie abgeheilt war. Der Tod scheint daher in Zusammenhang mit der schweren Grunderkrankung zu stehen. Die Patientin verstarb unter den Zeichen des akuten Leberversagens.

Für den folgenden Patienten mit einem Ulkus simplex Dieulafoy waren aus der Krankenakte weder Begleiterkrankungen noch die genaue Todesursache zu entnehmen. Die Daten ergaben lediglich, dass er im Rahmen eines Lungenödems reanimiert wurde und verstarb. Es kann jedoch die Blutung als unmittelbare Todesursache eher ausgeschlossen werden, da laut Endoskopieberichten der Gefäßstumpf nach drei Kontrollgastroskopien nicht mehr nachweisbar war und sich das Ulkus in Abheilung befand.

Der zuletzt in Tabelle 16 aufgeführte Patient litt zusätzlich zu dem Ulkus Dieulafoy an einer Mallory-Weiss-Läsion und einem Ulkus ventrikuli, welches anfangs ebenfalls blutete und einmalig unterspritzt werden musste, von der Auswertung jedoch ausgeschlossen wurde. Der Patient befand sich in äußerst schwierigen Begleitumständen. Die ursächliche Aufnahme war wegen eines akuten Abdomens erfolgt, woraufhin eine explorative Laparatomie durchgeführt wurde, bei welcher zusätzlich die Diagnose einer perforierten Sigmadivertikulitis gestellt wurde.

3.8.4 Klinische Risikofaktoren für die Mortalität

Die genaue Todesursache ist häufig nicht eindeutig feststellbar, da es sich nicht selten um einen multifaktoriellen Prozess handelt, der den Tod herbeigeführt hat. Angesichts der niedrigen Fallzahlen erscheint es nicht sinnvoll, die Risikofaktoren getrennt für unterschiedliche Todesursachen auszuwerten. In der Literatur wird überwiegend die Gesamtmortalität als Zielvariabel eingesetzt. Im Folgenden wurden verschieden Risikofaktoren für die Gesamtmortalität statistisch ausgewertet.

3.8.4.1 Alter als Risikofaktor für die Mortalität

Die Auswertung zeigt einen deutlichen Unterschied bezüglich des Alters beim Vergleich der Gruppe der Überlebenden mit der Gruppe der Verstorbenen. Bei den

Überlebenden betrug das mediane Alter 56 (43-67), während in der Gruppe der Verstorbenen der Medianwert bei 70 (62-76) lag.

Allgemein wird ein Alter > 60 bei Patienten mit einer akuten Blutung aus einem Ulkus ventrikuli bzw. duodeni als ungünstiger Faktor in Bezug auf die Letalität gesehen.

Erfolgt die Auswertung separat für die peptischen Ulzera, ergibt sich ebenfalls ein wesentlicher Zusammenhang, wobei die Überlebenden im Median 59,5 Jahre (54-71,5) alt waren und die Verstorbenen 72 (65,5-76).

Betrachtet man allein die Patienten mit einer Blutung aus Ösophagusvarizen, so zeigte sich, dass hier der Altersmedian in der Gruppe der Überlebenden bei 49,5 liegt (38,5-61), während die Verstorbenen im Median 62 (40-74) waren.

Die Gruppen der übrigen Blutungsquellen zeigten eine zu geringe Fallzahl für einen sinnvollen statistischen Vergleich.

3.8.4.2 Begleiterkrankung als Risikofaktor für die Mortalität

Die Tabelle 17 gibt für die Gesamtheit der untersuchten Patienten die Beziehung zwischen den Begleiterkrankungen und der Gesamtmortalität wider.

Tabelle 17: Grad der Begleiterkrankungen und Gesamtmortalität

Kategorie der Begleiterkrankung	Anzahl der		Mortalität (%)
	überlebenden Patienten	verstorbenen Patienten	
keine	50	3	6
leichte	39	3	7
schwere	26	14	35
gesamt	115	20	15

Aus der Tabelle 17 lässt sich entnehmen, dass 35% der Patienten, die neben ihrer blutenden Läsion an einer schweren zusätzlichen Erkrankung litten, verstarben.

Dieser Prozentsatz unterscheidet sich wesentlich von dem der übrigen Patienten, die keine oder nur leichtgradige Begleiterkrankungen aufwiesen, und bei 4 bzw. 7% lag.

Wertet man die Leberzirrhose bei Patienten mit Ösophagusvarizenblutung nicht als Begleiterkrankung, so scheinen Begleiterkrankungen keinen Einfluss auf deren Mortalität auszuüben.

Für die Patienten mit einem Ulkus ventrikuli bzw. duodeni bleibt jedoch bei der Auswertung die deutliche Beziehung bestehen. Die Begleiterkrankungen, welche in dieser Gruppe der Verstorbenen bis auf eine Ausnahme in die Kategorie III eingeteilt wurden, scheinen nach statistischer Auswertung einen erheblichen klinischen Risikofaktor darzustellen, der sich als im wesentlichen mitverantwortlich für die hohe Mortalität in dieser Gruppe erweist (s. Tabelle 18).

Tabelle 18: Mortalität der Patienten mit Ulkus ventrikuli/duodeni und Begleiterkrankungen

	Gesamtzahl der Patienten UD/UV ¹	Anzahl der verstorbenen Patienten	Mortalität in %
keine	10	0	0
leichte	17	1	6
schwere	32	11	34
gesamt	59	12	20

¹ UD = Ulkus duodeni; UV = Ulkus ventrikuli

3.8.4.3 Mortalität und Schwere der Lebererkrankung der Patienten mit Ösophagusvarizen

Mortalität und Schweregrad der zugrunde liegenden Leberzirrhose auf die Mortalität stellt die Tabelle 19 dar.

Tabelle 19: Mortalität bei Pat. mit Ösophagusvarizen und Child-Pugh-Index

Child-Pugh-Index	Anzahl der		%
	überlebenden Patienten	verstorbenen Patienten	
A	15	0	15
B	21	2	23
C	13	4	17
gesamt	49	6	55

Die statistische Auswertung zeigte eine Tendenz dahingehend auf, dass mit steigendem Maße der zugrunde liegenden Leberdysfunktion die Wahrscheinlichkeit der Mortalität steigt. Deutlicher zeigte sich die Beziehung zwischen einem vorhandenen massiven Ascites und der Mortalität, wie die folgende Tabelle 20 beschreibt. Nach der statistischen Auswertung ergab sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen den beiden Variablen, so dass ein massiver Aszites („tense ascites“) als prognostisch ungünstiger klinischer Risikofaktor im Hinblick auf die Mortalität in dieser Studie angesehen werden kann. Allein ein Patient verstarb, der keinen bzw. nur durch Sonographie nachweisbaren geringen Aszites aufwies.

Tabelle 20: Mortalität der Patienten mit Ösophagusvarizen und Schwere des Ascites

Grad des Aszites	Anzahl der		%
	überlebenden Patienten	verstorbenen Patienten	
kein bzw. mäßig	35	1	36
massiv	14	5	19
gesamt	49	6	55

3.8.4.4 Beziehung zwischen primären endoskopischen Befunden und Mortalität

Die statistische Auswertung zeigte keinen signifikanten Unterschied im Hinblick auf die Letalität bei der Einteilung sowohl der Gruppe der Ösophagusvarizen als auch der Gruppe der peptischen Ulzera in primär aktiv blutende oder Zeichen stattgehabter Blutung zeigende Läsionen.

Wie im Kapitel 3.2 dargestellt, befanden sich 56 der insgesamt 60 untersuchten Ulkuspatienten aufgrund ihrer Blutungsstigmata in einer Hochrisikogruppe. Die größte Gefahr bezüglich der Blutungsaktivität im Hinblick auf eine erhöhte Mortalität besteht bei Patienten mit einer spritzenden arteriellen Blutung (Forrest Ia).

Insgesamt konnten sechs Patienten (12 %) identifiziert werden, die eine solche pulsierende Blutung zeigten, zwei von ihnen wiesen einen zusätzlich sichtbaren Gefäßstumpf auf. Von den 12 Ulkus ventrikuli bzw. duodeni-Patienten, die verstarben, zeigte jedoch nur ein Patient eine Blutung nach Forrest Ia. Die Fallzahl ist für eine statistische Auswertung nicht geeignet.

Wie unter Kapitel 3.2 beschrieben, zeigten insgesamt 50 Patienten mit Ulkus ventrikuli bzw. duodeni einen sichtbaren Gefäßstumpf, der bezogen auf die Mortalität mit einem geringeren Risiko einhergeht, jedoch eine hohe Rezidivrate zeigt.

In der vorliegenden Untersuchung verstarben in der Gruppe mit sichtbarem Gefäßstumpf zehn der 50 Patienten (20%). Inwieweit die Blutungsstigmata einen Einfluss auf die Mortalität hatten, bleibt für die Ulkuspatienten in dieser Studie schwierig zu beurteilen und wird in folgenden Abschnitten diskutiert werden.

3.8.4.5 Rezidivblutung und Mortalität

Die Rezidivblutung scheint dieser Studie nach kein klinischer Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität bei den peptischen Ulkuspatienten zu sein. Nur zwei der Patienten, die verstarben, erlitten eine Rezidivblutung.

Anders sieht es in der Gruppe der Patienten mit Ösophagusvarizen aus, wobei die Rezidivblutung nach statistischer Auswertung in einem deutlichen Zusammenhang mit einer erhöhten Mortalität steht. Fünf der sechs verstorbenen Patienten erlitten eine oder mehrere Rezidivblutungen im Vergleich zu 13 von 52 Patienten, welche überlebten.

3.9 Komplikationen unter paravasaler Injektionstherapie

Die Tabelle 21 gibt die wichtigen Komplikationen, die sich im Verlauf der Behandlung für die Patienten mit Ösophagusvarizen ergaben, wider. Dabei wurden verschiedene Arten der Komplikationen unterschieden und der Child-Index bzw. die Ausprägung des Ascites der jeweiligen Patienten angegeben. Außerdem wurde die Gesamtanzahl der Patienten mit Komplikationen dargestellt.

Die pulmonalen Komplikationen umfassten zwei Mal eine Aspirationspneumonie, zwei Mal eine kurzzeitige Intubation wegen Atemstillstand bzw. Aspiration, und einen spontan auftretenden Pneumothorax. Unter Herz-Kreislaufprobleme fielen zwei Patienten mit Apoplex und nachfolgender Tetraspastik, welche sich bei einer Patientin wieder vollständig zurückbildete. Außerdem trat ein laborchemisch nachgewiesener Myokardinfarkt nach erster Sklerosierungsbehandlung auf, der jedoch ohne ernsthafte Folgen blieb.

Tabelle 21: Komplikationen bei Ösophagusvarizensklerosierung und bei unterschiedlichem Schweregrad der Leberzirrhose und Ascites

Art der Komplikationen	Anzahl an Komplikationen	Child-Index			Aszites	
		A	B	C	massiv	kein / mäßig
Spontane bakterielle Peritonitis	2	-	1	1	2	-
Bakteriämie	1	-	-	1	1	-
hepatorenales Syndrom	2	-	-	2	2	-
Pulmonale Komplikationen	5	2	1	2	2	3
Herz-Kreislaufprobleme	3	1	-	2	2	1
Sklerosierungs-komplikationen	10	-	5	5	7	3
Anzahl der Patienten mit Komplikationen	17	3	5	9	10	7

Unter den Sklerosierungskomplikationen wurden schwerwiegendere Komplikationen zusammengefasst, welche sich in direktem Zusammenhang mit der Sklerosierungsbehandlung ereigneten. Dabei erlitten fünf der Ösophaguspatienten eine Blutung aus einem Sklerosierungssulkus und bei einem Patienten kam es sogar zu einer Perforation eines Sklerosierungssulkus, er verstarb im Rahmen einer auftretenden Sepsis (s. Tabelle 14).

Bei insgesamt vier Patienten trat während des Krankenhausaufenthaltes eine Postsklerosierungsstenose des Ösophagus auf, welche durch Dilatation behandelt werden konnte. Betrachtet man die Tabelle 14, bleibt zu vermerken, dass ein Todesfall unter den Patienten mit Ösophagusvarizen als fatale Folge der Sklerosierung gesehen werden kann.

Betrachtet man allein den klinisch apparenten Ascites als bedeutenden prognostischen Faktor und untersucht den Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein eines massiven Ascites und dem Auftreten von Komplikationen, so zeichnet sich sowohl für die Komplikationen im Gesamten als auch gesondert für die Sklerosierungskomplikationen eine deutliche Beziehung ab. Das heißt, dass in dieser Studie Patienten mit einem massiven Ascites häufiger an Verlaufs- bzw.

Sklerosierungskomplikationen litten als Patienten ohne bzw. mit mäßig vorhandenem Ascites. Auf eine Überprüfung der Fragestellung im Zusammenhang mit der Child-Pugh-Klassifikation wurde aufgrund der geringen Fallzahlen verzichtet.

Für die Gruppe der Patienten mit einem Ulkus ventrikuli bzw. duodeni werden die Komplikationen im Folgenden beschreibend zusammengefasst:

Unter pulmonalen Komplikationen wurden ein ARD-Syndrom bzw. eine Aspirationspneumonie zusammengefasst, während die Herz-Kreislaufprobleme einen Myokardinfarkt und einen Apoplex umfassen. In Anbetracht der vielfältigen, unter Tabelle 15 beschriebenen Begleiterkrankungen der an einem Ulkus leidenden Patienten und den sich daraus ergebenden Komplikationen wurde auf eine weitere Auswertung verzichtet.

Interessanter ist hierbei die Betrachtung der Komplikationen, welche in direktem Zusammenhang mit der Sklerosierung stehen. Drei der Ulkuspatienten erlitten eine Perforation bzw. Penetration des Ulkus und mussten operiert werden. Bei einer Patientin fand sich ein Duodenalwandhämatom mit Begleitpankreatitis, sie musste ebenfalls chirurgisch behandelt werden.

Für die Patienten mit einer selteneren sklerosierungsbedürftigen Blutungsquelle ergaben sich keine schwerwiegenden Sklerosierungs- bzw. Gesamtkomplikationen.

Gesondert werden hier Probleme erwähnt, welche im Rahmen des hämorrhagischen Schocks auftraten. Zwei Patienten (einer mit Ulkus duodeni und einer mit Ulkus simplex Dieulafoy) entwickelten ein akutes Nierenversagen, von diesen erlitt einer zusätzlich einen Mesenterialinfarkt. Ein Patient mit Ösophagusvarizen musste langzeitbeatmet werden. Alle drei Patienten verstarben.

4 Diskussion

4.1 Diskussion der Patienten mit akuter Ösophagusvarizenblutung

4.1.1 Aktivität der Blutung

Während der notfallmäßig durchgeführten Endoskopie wurde die Aktivität der Blutung dokumentiert. Hierbei zeigte sich, vergleichbar mit anderen Studien (STIEGMANN et al 1992, SUNG et al 1993), bei 38% (22/58) der Patienten eine aktive Blutung.

4.1.2 Einfluss der Sklerosierungstherapie auf die primäre bzw. definitive Blutungsstillung (Erfolgsraten und Misserfolge)

BURROUGHS et al (1983) überprüfte prospektive und randomisierte Studien und fand eine Erfolgsrate der endoskopischen Sklerosierungstherapie in Hinblick auf die Blutungskontrolle von 50-87%. In seiner eigenen Studie lag die Blutstillungsrate 5 Tage nach Sklerosierungstherapie bei 62% (31/50); PLANAS et al (1994) beschrieb eine Blutungskontrolle nach 7 Tagen für 69% (24/35) der Patienten.

Andere Studien zeigten ähnlich hohe Erfolgsraten wie unsere retrospektiv erhobenen Daten (JUNG 1994; SHIELDS et al 1992; SUNG et al 1993).

Die definitive Blutungsstillung mittels endoskopischer Sklerosierungstherapie gelang in unserem Patientenkollektiv bei 93% (54/58). Alle Patienten, bei denen die Blutung nicht endgültig gestillt werden konnte, verstarben.

Bei den vorliegenden Ergebnissen scheint die initiale Aktivität der Blutung (aktive Blutung vs. Zeichen stattgehabter Blutung) keinen Einfluss auf die Blutstillungsrate bzw. das Auftreten einer Rezidivblutung gehabt zu haben.

Kam es trotz initial erfolgreicher Blutstillung zu einer Rezidivblutung, so hatte diese keine Auswirkung auf den potentiellen Erfolg weiterer endoskopischer, blutungsstillender Maßnahmen.

4.1.3 Rezidivblutung nach endoskopischer Injektionstherapie

Nach der initialen Blutung herrscht ein hohes Risiko für das Auftreten einer Rezidivblutung. Insbesondere während der ersten 15 Tage nach der akuten Blutung ist das Risiko besonders hoch (DE DOMBAL et al 1986).

Danach sinkt das Risiko auf ein Grundniveau über ein Jahr hin ab (GRAHAM & SMITH 1981, BURROUGHS et al 1983).

Die hohe Inzidenz einer Rezidivblutung nach Sklerosierungstherapie ist eines der Hauptprobleme bei den betroffenen Patienten (GRAFFEO et al 1994, BARSOUM et al 1982, PAQUET & FEUSSNER 1985, KORULA et al 1985, SODERLUND & IHRE 1985, TERBLANCHE et al 1983, THE COPENHAGEN ESOPHAGEAL VARICES SCLEROTHERAPY PROJECT 1984, WESTABY et al 1984, FLEIG 1989). Die Rezidivblutung stellt den wahrscheinlich wichtigsten Risikofaktor für den frühen Tod dar (DE FRANCHIS 1994).

In der vorliegenden Studie erlitten 31% der Patienten eine bzw. mehrfache Rezidivblutungen. In der Literatur werden dazu unterschiedliche Angaben gemacht (siehe Tabelle 22).

Tabelle 22: Rezidivblutung unter endoskopischer Injektionstherapie

Autor	% Rezidivblutung¹	Beobachtungszeitraum	Art der Studie	% Patienten im Std. CHILD C¹
MORETO et al 1988	17 (4/23)	7 Tage	RT	
JASPERSEN et al 1995	13 (34/267)	24 h	retrospektiv	36 (95/267)
STIEGMANN et al 1992	48 (31/65)	27 Monate	RT	20 (13/65)
SHIELDS et al 1992	17 (7/41)	5 Tage	RCT	41 (17/41)
WESTABY et al 1984	39 (11/28)	5 Wochen (Obliteration)	RT	28 (8/28)
WESTABY et al 1989	31 (10/32)	Obliteration der Varizen	CT	36 (12/33)

RCT=randomised controlled trial RT=randomised trial CT=controlled trial

¹ Prozentzahl mit Anzahl der Patienten in ()

Aus der Tabelle 22 wird ersichtlich, dass sowohl die Dauer des Beobachtungszeitraum bzw. die Anzahl der in die Studie eingeschlossenen Patienten mit schwerwiegender Lebererkrankung (reflektiert durch die Zugehörigkeit zur Child Gruppe C) die Häufigkeitsangaben der Rezidivblutung beeinflussen könnte. Auch die Anzahl der durchgeführten Sklerosierungssitzungen spielt eine Rolle. Der Vergleich zu den eigenen Daten ist daher schwierig. Vergleichbar wäre z.B. die Studie von WESTABY et al (1984); hier wurde eine wöchentliche Sklerosierungstherapie bis zum Erreichen der Obliteration (ca. 5 Wochen) durchgeführt und eine ähnliche prozentuale Häufigkeit einer Rezidivblutung angegeben. Ebenfalls sind die Angaben zum prozentualen Anteil der Patienten im Child's Stadium C ähnlich (31% im eigenen Kollektiv).

4.1.3.1 Schwere der Lebererkrankung als Risikofaktor für die Rezidivblutung

Die Schwere der Leberdysfunktion, gemessen nach dem Child-Pugh's Index, war in einer Studie von SUNG et al (1993) der einzige prognostische Faktor, welcher unabhängig mit einem erhöhten Risiko einer Rezidivblutung einherging. Das Rezidivblutungsrisiko war im Stadium Child C am größten und wurde bei etwa 50% dieser Patienten während des ersten Krankenhausaufenthaltes beobachtet. Ebenso wies SHIELDS et al (1992) darauf hin, dass die Leberdysfunktion im Stadium Child's C unabhängig mit einer frühen Rezidivblutung sowohl nach Sklerosierungstherapie als auch bei medikamentöser Therapie assoziiert ist. BARSOUM et al (1982) konnte bei einem Vergleich von Ballontamponade mit Sklerosierungstherapie dieses Ergebnis nicht bestätigen. PLANAS et al (1994) zeigte jedoch ebenfalls, dass das Auftreten einer Rezidivblutung zwischen Tag 2 und 7 unabhängig assoziiert war mit dem Vorliegen einer schweren Lebererkrankung.

Analysiert man die Häufigkeit von Rezidivblutungen in Abhängigkeit vom Child-Pugh-Index, so zeigte sich auch im eigenen Kollektiv, dass mit zunehmender Verschlechterung der Leberfunktion die Zahl der Patienten mit Rezidivblutung anstieg.

Es erlitten 53% der Patienten mit einem Child-Pugh-Index C mindestens eine Rezidivblutung, jedoch nur 6% mit einem Child-Pugh-Index A bzw. 30% im Stadium Child's B.

Wählt man anstelle der Child's-Pugh-Klassifikation zur Beurteilung der Schwere der zugrunde liegenden Lebererkrankung alleinig die Variabel Ascites, so ergab die statistische Auswertung unserer Daten einen noch eindeutigeren Zusammenhang zwischen Rezidivblutung und dem Vorhandensein eines klinisch apparenten, massiven Ascites.

58% (11/19) der Patienten mit einem massiven Ascites erleiden auch mindestens eine Rezidivblutung. Dagegen stehen 17% (6/36) der Patienten ohne massiven Ascites (d.h. kein bzw. mäßiger Ascites).

Nach den eigenen Ergebnissen ist demnach das Vorhandensein eines massiven Ascites ein besserer prognostischer Indikator für das Auftreten einer Rezidivblutung als der Child-Pugh-Index. Möglicherweise könnte hierfür der erhöhte variköse bzw. portale Druck sowie eine schlechtere Durchführungsmöglichkeit der Sklerosierungstherapie verantwortlich sein.

4.1.4 Einfluss der endoskopischen Injektionstherapie auf die Mortalität

In ca. 10% aller Fälle einer oberen gastrointestinalen Blutung wird diese von Ösophagusvarizen verursacht. Verglichen mit anderen Blutungsursachen, wie z.B. den peptischen Ulzera, ist die erste Blutungsepisode mit einer vergleichsweise hohen Mortalitätsrate innerhalb weniger Monate assoziiert (CHRISTENSEN et al 1981/1989, GRAHAM & SMITH 1981, SÖDERLUND & IHRE 1982, THE COPENHAGEN ESOPHAGEAL VARICES SCLEROTHERAPY PROJECT 1984, SUNG et al 1993).

Eine Studie von GRAHAM & SMITH (1981) untersuchte den klinischen Verlauf von 85 Patienten mit endoskopisch verifizierter Ösophagusvarizenblutung. Die Mortalität der medikamentös bzw. lokal-mechanisch behandelten Patienten (Substitution mit intravenösen Lösungen, Bluttransfusionen bzw. z.T. Vasopressin oder Sengstaken-Blakemore-Sonde) lag bei 42 %. Ein Großteil der Patienten (76%) verstarb während

der ersten Woche. Als Haupttodesursache galt dabei Verbluten (60%); die restlichen Patienten verstarben an Leberversagen (26%) bzw. anderen Ursachen.

Wie eine Analyse über das Blutungsverhalten bzw. Rezidivblutung und Mortalität bei Patienten mit Zirrhose und Ösophagusvarizen zeigte, variiert der Zeitpunkt des Todes nach Beginn einer erstmaligen akuten Ösophagusvarizenblutung beträchtlich (THOMSEN et al 1994).

Bei medikamentöser Behandlung, zu der neben der Therapie mit z.B. Vasopressin auch lokal-mechanische Maßnahmen wie die Anlage einer Sengstaken-Blakemore-Sonde gezählt wurden, sank die Rate der Rezidivblutung während der ersten 7 Monate stetig.

Die Mortalitätsrate dagegen fiel während der ersten 2 Wochen rasch ab und war nach ca. 3 Monaten relativ konstant.

Andere Studien bestätigten, dass insbesondere während der ersten 15 Tage ein hohes Risiko für eine Rezidivblutung bzw. Tod besteht (DE DOMBAL et al 1986), nach einem Jahr sinkt das Risiko exponentiell auf ein Basisniveau ab (GRAHAM & SMITH 1981, BURROUGHS et al 1983).

In einem Consensus Workshop (DE FRANCHIS 1992) wurde jeder Sterbefall, welcher sich innerhalb von 6 Wochen nach der initialen Krankenhausaufnahme wegen akuter Blutung aus Ösophagusvarizen ereignet, unabhängig von der Art und Weise des Todes, als Folge der Varizenblutung definiert. Zu einer sinnvollen Bewertung bzw. zum Vergleich verschiedener Studien wurde ebenfalls die Beschreibung der 30-Tage-Mortalität gefordert. Weiterhin sollten diejenigen Patienten aufgeführt werden, welche während der notfallmäßigen Aufnahme im Krankenhaus versterben, ohne dass irgendeine Therapie eingesetzt werden konnte. Für alle Patienten wird die Angabe der Todesursache gefordert.

In der vorliegenden Studie wurde die Beobachtungszeit zur Bestimmung der Mortalität der Dauer des Krankenhausaufenthaltes gleichgesetzt.

Der Beobachtungszeitraum von ca. 32 Tagen (Medianwert) entspricht dabei ungefähr der oben genannten Forderung von DE FRANCHIS (1992), die Mortalität nach 30 Tagen festzustellen, um einen Vergleich mit anderen Studien über die Kurzzeitmortalität möglich zu machen.

Wie im Kapitel 2 beschrieben, wurden 3 Patienten mit Ösophagusvarizen, welche sich bereits während der Krankenhausaufnahme in einem akuten hämorrhagischen Schock befanden, und bei denen der Tod so unmittelbar eintrat, dass eine therapeutische Endoskopie nicht mehr durchgeführt werden konnte, nicht in die statistischen Auswertung mit einbezogen.

Insgesamt verstarben 10% (6/58) der Patienten mit akuter Ösophagusvarizenblutung und notfallmäßig durchgeführter Sklerosierungstherapie in dem genannten Beobachtungszeitraum von 32 Tagen (Medianwert).

Die Tabelle 21 im Kapitel Ergebnisse gibt eine Übersicht über die Todesursachen bzw. Todeszeitpunkt der verstorbenen Patienten. Bei 4 der 6 Patienten konnte die Blutung endoskopisch nicht dauerhaft gestillt werden, drei von ihnen gerieten in einen hämorrhagischen Schock.

Ein Patient kam in möglicher Folge der Sklerosierungstherapie zu Tode. Nach Perforation eines sklerosierungsinduzierten Ulkus war eine Sepsis aufgetreten. Bei den weiteren zwei Patienten stand die Todesursache in Zusammenhang mit der zugrunde liegenden Lebererkrankung (u.a. hepatorenales Syndrom).

In der Literatur finden sich unterschiedliche Angaben über den Effekt der endoskopischen Sklerosierungstherapie auf die Mortalität bei Patienten mit akuter Ösophagusvarizenblutung.

Unterscheiden muss man dabei den Erfolg der Therapie auf die Kurz- bzw. Langzeitmortalität. Die Mortalität, welche nach einer Beobachtungszeit von in der Regel mind. 12 Monaten bestimmt wurde (INFANTE-RIVARD et al 1989), wurde als Langzeitmortalität definiert.

Die Zeitangabe zur Bestimmung der Kurzzeitmortalität variiert in den verschiedenen Studien, umfasst durchschnittlich jedoch 30-42 Tage bzw. wird als Krankenhausaufenthaltsdauer definiert. Wie oben bereits beschrieben, lassen sich unsere Ergebnisse ungefähr mit Angaben zur Kurzzeitmortalität vergleichen. Verglichen mit den Daten der Literatur scheint die Mortalität von 10% in unserem Patientenkollektiv relativ niedrig.

Tabelle 23 bietet eine Übersicht von verschiedenen Studien mit Darstellung der Mortalität zu verschiedenen Erhebungszeitpunkten.

Tabelle 23 Übersicht über die Gesamtmortalität in Studien über endoskopische Varizensklerosierungstherapie

Studie	Mortalität % ¹	Zeitpunkt d. Erhebung	Art der Studie
SHIELDS et al 1992	19,5 (8/41)	28 Tage	RCT
MORETO et al 1988	30 (7/23)	whr. Krkh. Aufenthalt	RT
WESTABY et al 1989	27 (9/33)	keine Angabe	CT
PAQUET & FEUSSNER 1985	10 (2/21)	30 Tage	RCT
STIEGMANN et al 1992	45 (29/65)	27 Monate	RT
SUNG et al 1993	41 (20/49)	30 Tage	1/3 mit HCC
MC CORMICK 1994	27 (52/194)	42 Tage	Kohortenstudie
	24 (47/194)	28 Tage	Aufteilung n. Child
PLANAS et al 1994	23 (8/35)	42 Tage	RCT
LLACH et al 1998	32 (21/66)	42 Tage	retrospektive Studie
ESCORSELL et al 2000	17 (19/114)	42 Tage	Multicenter RCT
BURROUGHS et al 1986	27	42 Tage	Kohortenstudie
LO et al 1992	24	whr. Krkh. hausaufenthalt	RCT
GRAFFEO et al 1994	19 (35/184)	42 Tage (Kurzzeit)	Kohortenstudie prospektiv
	28 (52/184)	6 Monate (Medium)	
	39 (71/184)	2 Jahre (Langzeit)	

RCT= randomized controlled trial RT= randomized trial
¹ Prozentzahl mit Anzahl der Patienten in ()

Mehrere Studien berichten über eine Verbesserung der Überlebensrate durch die Sklerosierungstherapie (JOHNSTON et al 1973, PAQUET & FEUSSNER 1985, TERBLANCHE et al 1981, BARSOUM et al 1982).

Widersprüchliche Aussagen existieren über den Einfluss der Sklerosierungstherapie auf die Kurzzeitmortalität. Abgesehen von einer Studie (PAQUET & FEUSSNER 1985) haben verschiedene andere (TERBLANCHE et al 1983; SÖDERLUND & IHRE 1985; LARSON et al 1986; WESTABY et al 1989) keinen signifikanten positiven Effekt gezeigt.

Die unterschiedlichen Ergebnisse lassen sich u.a. durch verschiedene Behandlungsstrategien, Einschlusskriterien bzw. Behandlungsdauer und Erhebungszeitpunkt der Endpunkte erklären.

Eine 1992 veröffentlichte Metaanalyse (DE FRANCHIS 1992) zeigte eine signifikante Senkung der Kurzzeitmortalität durch den Einsatz der Sklerosierungstherapie im Vergleich mit der konventionellen Therapie (vasoaktive Medikamente mit oder ohne Tamponade). Es wurde eine signifikante Verbesserung der Überlebensrate durch die Sklerosierungstherapie nachgewiesen.

Der positive Einfluss der Therapie auf die Langzeitmortalität wurde durch mehrere Studien bestätigt (INFANTE-RIVARD et al 1989, MOLLER et al 1992, THE COPENHAGEN ESOPHAGEAL VARICES SCLEROTHERAPY PROJECT 1984). Die zuletzt aufgeführte Studie zeigte, wie die Sklerotherapie die Langzeitmortalität senkt. Bereits ab dem 40. Tag nach Blutungsbeginn wird der Trend zu einer erhöhten Überlebensrate unter Sklerotherapie im Vergleich zur medikamentösen Therapie deutlich.

Eine 1989 veröffentlichte Metaanalyse (INFANTE-RIVARD et al 1989) überprüfte den Effekt der wiederholten endoskopischen Sklerosierung auf das Langzeitüberleben anhand von 7 randomisierten Studien. Hierbei zeigte sich, dass die Sklerotherapie die Anzahl der Todesfälle um 25% verglichen mit der rein konventionellen, nicht-endoskopischen Therapie (Vasopressin/Tamponade) senkte (PAGLIARO et al 1989). BRETAGNE et al (1989) überprüfte die Sklerosierungstherapie anhand von 40 randomisierten, kontrollierten Studien. Signifikant günstige Ergebnisse erzielte die Sklerosierung nur als Notfalleingriff und in der Verhinderung des Blutungsrezidivs im Vergleich zur konservativen Therapie. Auf die Letalität zeigte sich kein Einfluss.

4.1.4.1 Risikofaktoren der Mortalität

4.1.4.1.1 Rezidivblutung

Die statistische Auswertung konnte bei dem Patientenkollektiv mit akuter Ösophagusvarizenblutung einen deutlichen Zusammenhang von Rezidivblutung und Mortalität nachweisen. Diese Aussage lässt sich durch Daten der Literatur bestätigen (DE FRANCHIS 1994).

Die Rezidivblutung erhöht das Mortalitätsrisiko u.a. aufgrund eines vermehrten Auftretens einer hepatischen Enzephalopathie bzw. eines hepatorenenalen Syndroms sowie einer Beeinflussung ohnehin schon bestehender Gerinnungsstörungen (siehe Tabelle 21).

Unabhängig davon sind die in Kapitel 4.1.3 beschriebenen Risikofaktoren, welche die Wahrscheinlichkeit einer Rezidivblutung erhöhen, ebenfalls prognostisch relevant für das Ausmaß der Mortalität.

Im Vordergrund steht hierbei die Schwere der zugrunde liegenden Lebererkrankung, (DE FRANCHIS 1994; MOLLER et al 1992; GRAHAM & SMITH 1981; MORETO et al 1988, BURROUGHS et al 1996, GRAFFEO et al 1994; INFANTE-RIVARD et al 1987) sowie die Schwere der akuten Blutung, welche hier durch den Bedarf der invasiven Behandlung vorausgesetzt wurde.

4.1.4.1.2 Schwere der zugrunde liegenden Lebererkrankung

In Übereinstimmung mit der Literatur war die Prognose von Patienten mit Leberzirrhose in der vorliegenden Studie entscheidend von dem jeweils vorliegenden Child-Pugh-Index abhängig.

Im Stadium A verstarb keiner der 16 Patienten, im Stadium B 8,3% (2/24) und im Stadium C 22 % (4/18).

Die statistische Auswertung zeigte eine Tendenz dahingehend auf, dass mit steigendem Maße der zugrunde liegenden Leberdysfunktion die Mortalität steigt (SHIELDS et al 1992).

SUNG et al (1993) beschreibt in seiner Studie den Child's Status als einzigen prognostischen Faktor nicht nur für die Rezidivblutung, sondern ebenso für die Mortalität: Child C-Patienten hatten eine signifikant höhere Mortalität (43% (21/49)) als Child B- und Child A-Patienten. Bei GRAFFEO et al (1994) verstarben 60 % der Child-C Patienten innerhalb der ersten 6 Wochen.

Das Vorhandensein eines massiven Ascites ist nicht nur als eigenständiger prognostischer Faktor für das Auftreten einer Rezidivblutung von Bedeutung, sondern gilt ebenfalls unabhängig von weiteren Child's-Pugh-Kriterien als Risikofaktor für die Mortalität (MOLLER et al 1992; ALEXANDRINO et al 1989). Neben der bereits in Kapitel 4.1.3.1 genannten Gründe für das gehäufte Auftreten einer Rezidivblutung (erhöhter portaler/variköser Druck bzw. schlechtere Untersuchungsbedingungen), stellt der massive Ascites einen Risikofaktor für eine spontane bakterielle Peritonitis dar, welche ebenfalls mit einer erhöhten Mortalität einhergeht.

Fünf der 6 verstorbenen Patienten in unserer Studie zeigten bei der initialen körperlichen Untersuchung einen klinisch apparenten, massiven Ascites bzw. 26% (5/19) der Pat. mit massivem Ascites verstarben.

Die statistische Auswertung ergab einen deutlichen Zusammenhang zwischen der Mortalität und dem Vorhandensein eines massiven Ascites. Dieser wird als prognostisch ungünstiger Risikofaktor im Hinblick auf die Mortalität gesehen.

MOLLER et al (1992) zeigte, dass die Sklerosierungstherapie nicht immer einen positiven Effekt auf die Prognose der Patienten ausübt.

Er versuchte, anhand der Definition von Charakteristika der Patienten eine differenziertere Indikation zur Therapie zu stellen.

Es wurde dabei die Beziehung zwischen klinischen, endoskopischen und biochemischen Charakteristika von Patienten mit erstmaliger Ösophagusvarizenblutung bei Aufnahme und dem Behandlungseffekt der Sklerosierungstherapie in Hinblick auf die Mortalität untersucht. In der Vergleichsgruppe erfolgte die Therapie mit der Ballontamponade bzw. erfolgte bei persistierender Blutung die intravenöse Gabe von Vasopressin.

Die Child's-Klassifikation wurde nicht mit herangezogen.

Die Analyse zeigte, dass sich bei 48% der Patienten mit Zeichen der Enzephalopathie bzw. erhöhtem Plasmakreatinin ($>1,2$ mg/dl) die Kurzzeitmortalität (innerhalb der ersten 6 Wochen) bei Sklerotherapie erhöhte. Dieses wurde nicht durch ein erhöhtes Langzeitüberleben kompensiert.

Der negative Effekt der Therapie bei Patienten mit Enzephalopathie könnte durch das erhöhte Risiko von Komplikationen während der Therapie verursacht werden; z.B. könnte durch die Sedierung eine Verschlechterung der Enzephalopathie auftreten bzw. ist eine pulmonale Aspiration eher möglich.

Der schädliche Effekt bei Patienten mit erhöhtem Plasmakreatinin könnte einerseits durch die hämodynamische Instabilität bei beginnendem hepatorenalen Syndrom und der Problematik derartiger invasiver Untersuchungen (Sedierung etc.) erklärt werden. Andererseits besteht generell eine sehr schlechte Prognose bei hepatorenalem Syndrom, falls eine Lebertransplantation nicht möglich ist. Auch die ggf. bei diesen Patienten bestehende Azotämie und die damit verbundene, beeinträchtigte Wundheilung bzw. verminderte Resistenz gegenüber Infektionen sowie verstärkte Blutungsneigung aufgrund bestehender Gerinnungsstörungen, könnte den negativen Effekt der Therapie bei diesen Patienten begründen.

Bei Patienten mit Ascites und intakter renaler bzw. cerebraler Funktion reduzierte sich die Kurzzeitmortalität unter der Sklerosierungstherapie im Vergleich zur medikamentösen Therapie. Wie in Kapitel 4.1.3 bereits dargelegt, besitzen die Patienten mit massiven Ascites ein höheres Risiko einer frühen Rezidivblutung wahrscheinlich aufgrund des erhöhten portalen bzw. varikösen Druckes, als Patienten ohne Ascites und profitieren daher von der Sklerosierungstherapie. Die Patienten ohne Ascites profitierten nicht von der Therapie im Hinblick auf die Kurzzeitmortalität, wohl aber wurde das Langzeitüberleben dieser Patienten verbessert (MOLLER et al 1992).

Als Schlussfolgerung der Studie von MOLLER et al (1992) sollten Patienten mit schlechter cerebraler bzw. renaler Funktion keine Sklerotherapie erhalten, sondern medikamentös behandelt werden; als Option wird die Lebertransplantation genannt. Patienten mit intakter cerebraler und renaler Funktion profitieren dagegen von der Therapie und sollten sklerotherapiert werden, insbesondere diejenigen Patienten, welche einen Ascites vorweisen.

4.1.4.1.3 Begleiterkrankung

Bleibt die Grunderkrankung der Leberzirrhose unberücksichtigt, litt nur ein Patient in unserer Untersuchung an einer zusätzlichen schweren Begleiterkrankung. Diese scheinen keinen wesentlichen Einfluss auf die Mortalität auszuüben.

4.1.5 Komplikationen nach endoskopischer Injektionstherapie

Die endoskopischen Sklerosierungsverfahren sind potentiell komplikations- und risikoreiche Therapieverfahren.

Nebeneffekte der Behandlung, welche im Allgemeinen nicht als Komplikation angesehen werden, sind z.B. Fieber, Brustschmerzen, Dysphagie, kleine Pleuraergüsse sowie Ösophagusulzerationen.

JASPERSEN et al (1995) listet nach Auswertung der Daten einer retrospektiven Studie der Häufigkeit nach folgende Behandlungskomplikationen bzw. Nebeneffekte auf.

In ca. 60-70 % kommt es zu Dysphagie, Thoraxschmerz bzw. der Entstehung von Ösophagusulzera.

Seltener treten Sklerosierungsulzerationen mit Nachblutungen, Ösophagusstrikturen, bzw. Perforationen auf. An Nebenwirkungen der Injektionstherapie verstarb in seiner Studie kein Patient.

Ersichtlich wird, dass in einem hohen Prozentsatz mit lokalen Komplikationen während der Sklerosierungsbehandlung gerechnet werden muss, die jedoch meist nicht gravierender Natur sind. Vital bedrohliche Nebenwirkungen kommen dagegen extrem selten vor.

1983 beschreibt AYRES et al in einer pathologischen Studie Autopsiebefunde von 10 Patienten, welche nach Varizensklerosierung verstorben waren: oberflächliche und tiefe Ulzera, Blutung, bakterielle Phlebitis, Ösophagusabszess, Perforation, Emphysem, Mediastinitis und Striktur.

In der eigenen Studie traten bei 29% (17/58) der Patienten im Verlauf der Behandlung Komplikationen auf (siehe Tabelle 11).

Hierunter summierten sich pulmonale Probleme (Aspirationspneumonie, Pneumothorax, Atemstillstand mit kurzzeitig erforderlicher Intubation), Herz-Kreislaufprobleme (Apoplex, Myokardinfarkt) aber auch Komplikationen, welche in direkterem Zusammenhang mit der zugrunde liegenden verminderten Leberfunktion standen (Hepatorenales Syndrom bzw. spontane bakterielle Peritonitis).

Von größerem Interesse sind jedoch diejenigen schwerwiegenden Komplikationen, welche in Zusammenhang mit der Sklerosierungsbehandlung gesehen werden müssen und bei 15% (9/58) der untersuchten Patienten auftraten.

Zu diesen Komplikationen gehören das Auftreten von Sklerosierungsulzera mit nachfolgender Blutung, die Postsklerosierungsstenose und die Perforation.

In der Literatur werden Ösophagusulzera als Folge der Sklerosierungstherapie bei ungefähr der Hälfte der behandelten Patienten beschrieben (KAHN et al 1989: 41 %; JASPERSEN et al 1995: 63%; KITANO et al 1989: 44%). Die meisten heilen jedoch spontan ab (SUBRAMANYAM & PATTERSON 1986) und sind somit ohne therapeutische Konsequenz (SARIN et al 1986).

Die Rezidivblutung ist eine nicht seltene Komplikation der Ösophagusulzera, die eine erneute Unterspritzung erforderlich machen kann (JASPERSEN et al 1995 (retrospektive Studie): 13%; INFANTE-RIVARD et al 1989 (Metaanalyse): 12,7 %).

In unserer retrospektiven Studie erlitten lediglich 5 Patienten (8,6%) eine Blutung aus einem Sklerosierungsulkus.

Bei vier Patienten (7%) wurde eine in Folge aufgetretene Postsklerosierungsstenose des Ösophagus erfolgreich mittels Ballondilatation therapiert.

Eine Stenose, hervorgerufen durch Entzündung bzw. Ulzeration, kann sich in bis zu 30 % der Fälle entwickeln (BRETAGNE et al 1985). (GRAFFEO et al 1994: 19%; INFANTE-RIVARD et al 1989: 11,8%; KAHN et al 1989: 22%; JASPERSEN et al 1995: 10%)

Wird eine Therapie erforderlich, so ist eine Ballondilatation bzw. Bougierung im Allgemeinen ausreichend (HEALTH AND PUBLIC COMMITTEE 1984).

Nur ein Todesfall (1,7%) steht in nachvollziehbarem Zusammenhang mit der Sklerosierungstherapie. Hierbei kam es bei einer 83 jährigen Patientin infolge der Therapie zu einer Blutung aus einem Sklerosierungsulkus bzw. nachfolgender Perforation und Sepsis. Allerdings lag das Alter dieser Patientin weit über dem

Durchschnitt. Außerdem wies sie trotz einer formalen Eingruppierung in die Child-Pugh Gruppe B einen massiven Ascites vor.

Perforationsraten werden in der Literatur mit 1-4,3 % angegeben (INFANTE-RIVARD et al 1989 (Metaanalyse): 4,3%; KAHN et al 1989: 2%; GRAFFEO et al 1994).

Insgesamt gesehen bestätigte sich die Beobachtung, dass die spezifischen Komplikationen, welche mit der Therapie in Zusammenhang stehen, mit guten Ergebnissen konservativ behandelt werden können.

Die in dieser Studie beschriebenen relevanten Sklerosierungskomplikationen lassen sich mit den in der Literatur beschriebenen Zahlen vergleichen bzw. treten eher weniger auf.

Ein Grund könnte die Tatsache sein, dass durch bessere „Visualisierung“ des sklerosierten Areals mittels Farbstoffbeimengung zum Sklerosierungsmittel die technischen Voraussetzungen optimiert wurden und somit die Komplikationsrate des Verfahrens selbst gesenkt wurde. Durch das Färbungsmittel wird die Gefahr der wiederholten Infiltration des Sklerosierungsmittels in die gleiche Injektionsstelle vermindert. Dies ist insbesondere in der Notfalltherapie bei massiver Blutung eine relevante Gefahr.

Auch für das Auftreten von Komplikationen zeigte sich die zugrunde liegende Leberfunktion als prognostischer Faktor.

Bei Vorhandensein eines massiven Ascites konnte in der Untersuchung ein deutlicher Zusammenhang mit dem Auftreten von Komplikationen im Gesamten bzw. ebenfalls gesondert für die Sklerosierungskomplikationen herausgearbeitet werden.

Verschieden Autoren beschreiben eine höhere Komplikationsrate unter Sklerosierungstherapie für Patienten im Child-Pugh-Stadium C der Lebererkrankung verglichen mit den Patienten, welche im Stadium A und B eingruppiert werden (BAILLIE & YUDELMANN 1992; BREWER 1993, JASPERSEN et al 1995)

BREWER (1993) beschreibt einen Trend zu vermehrten Komplikationen bei der notfallmäßig durchgeführten Sklerosierungstherapie bzw. bei schlechtem klinischen Zustand entsprechend der Zugehörigkeit zur Child-Pugh Gruppe C.

Dagegen konnte STIEGMANN et al (1992) in seiner Studie keinen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Komplikationen und Child-Pugh-Status nachweisen.

4.1.6 Alternativverfahren

Eine alternative Therapie in Form von Operation bzw. eines transjugularen intrahepatischen portosystemischen Stent-Shunt (TIPSS) wurde bei unserem untersuchten Patientengut nicht durchgeführt. Eine Ballontamponade wurde in Einzelfällen als temporäre Maßnahme eingesetzt.

Alternative Methoden zur akuten Blutungskontrolle beinhalten die Applikation von vasoaktiven Substanzen bzw. die Ballontamponade als eine temporäre Therapie, eine neuere Methode stellt die Varizenligatur dar.

Die chirurgische Therapie umfasst u.a. TIPSS (erstmal 1988 am Menschen beschrieben durch RÖSSLE et al); Ösophagustranssektion und die Shuntchirurgie, welche mit hohen Mortalitätsraten verbunden ist (LANGER et al 1990).

Randomisierte Studien zum Vergleich endoskopischer Sklerosierungstherapie und operativen Verfahren sind spärlich (CELLO et al 1987). Die Anlage eines TIPSS hat sich als eine viel versprechende therapeutische Methode nach Versagen der Sklerotherapie erwiesen (LE MOINE et al 1994, RING et al 1992, RÖSSLE et al 2000, 1997). KITANO et al (1989) zeigte in einer retrospektiven Studie die Vorteile der Sklerotherapie gegenüber einer operativen Maßnahme auf.

Bis zur Einführung der endoskopischen Ligationsmethode (VAN STIEGMANN et al 1986) war die Sklerotherapie die einzige nützliche endoskopische Behandlungsmethode für die akute Varizenblutung. Verschiedene Studien vergleichen beide Methoden hinsichtlich der Blutungskontrolle, der Prävention einer Rezidivblutung, der Mortalität bzw. Auftreten von Komplikationen. (STIEGMANN et al 1992).

Eine kürzlich erschienene Metaanalyse (GROSS et al 2001) untersuchte die Wirksamkeit verschiedener therapeutischer Regime bei der akuten Varizenblutung. Als alleinigen Endpunkt berücksichtigte diese Metaanalyse die initiale Blutungskontrolle. Hierbei stellte sich die Varizenligatur als die effektivste Behandlungsmethode dar. Sie war signifikant besser als die vasokonstriktive bzw. vasoaktive Therapie (Vasopressin/Terlipressin/ Somatostatin/Ocreotid), jedoch der Sklerotherapie nicht signifikant überlegen. Die Sklerotherapie schnitt statistisch nicht besser als die medikamentöse Therapie ab. (JENKINS et al 1997; SHIELDS et al 1992).

In einer französischen Metaanalyse (HERESBACH et al 1995) wurde als wichtigster Vorteil der endoskopischen Ligaturtherapie im Vergleich zur Sklerosierungstherapie die Reduzierung der Rezidivblutungsrate hervorgehoben. Beim Vergleich der frühen Mortalität war kein signifikanter Unterschied nachweisbar.

4.2 Diskussion der Patienten mit akuter Ulkusblutung

4.2.1 Aktivität der Blutung

Etwa 60-80 % der Ulkusblutungen kommen spontan zum Stillstand (BRAUN 1986, SIEWERT et al 1989, SILVERSTEIN et al 1981).

Die unstillbare, massive Blutung ist wesentlich seltener (ca.1-2% aller Ulkusblutungen). Aufgrund der schlechten Sichtverhältnisse besteht hierbei keine Möglichkeit zur endoskopischen Blutstillung.

Mehrere kontrollierte Studien (BALANZO et al 1988, PANES et al 1987, CHUNG et al 1988, PASCU et al 1989, RAJGOPAL & PALMER 1991, RUTGEERTS et al 1989, OXNER et al 1992) haben gezeigt, dass die Sklerosierungstherapie effektiv hinsichtlich der Reduzierung von Mortalität, Notfalloperation und persistierender bzw. rezidivierender Blutung ist.

Generell stellt die Diagnose der Ulkusblutung die Indikation zur endoskopischen Therapie. Behandlungsbedürftig sind jedoch nur diejenigen Patienten, welche bei der erstmalig durchgeführten Endoskopie (Notfallendoskopie) definierte Blutungsstigmata gemäß der NIH CONSENSUS CONFERENCE (1989) aufzeigen. Diese sind mit einem hohem Risiko zu einer andauernden bzw. rezidivierenden Blutung behaftet (COOK et al 1992). Neben den bekannten klinischen Faktoren, wie z.B. dem Lebensalter, stellen sie einen wichtigen prognostischen Parameter für Patienten mit oberer gastrointestinaler Blutung dar (GRIFFITHS et al 1979, WARA et al 1983, FULLARTON 1990, FORREST 1974, KOHLER 1989, SILVERSTEIN 1981). Von FORREST et al wurde 1974 eine Klassifikation erstellt, welche heute noch Gültigkeit besitzt.

AMARO & BARKIN (1998) führten eine prospektive randomisierte kontrollierte Studie zum Vergleich der Doppler und Forrestklassifikationen bei der endoskopischen Diagnose und Therapie durch.

Patienten mit einer spritzenden Blutung (Forrest Ia) haben eine 85%ige Inzidenz einer weiteren Blutung und eine Mortalität von 50% (SILVERSTEIN et al 1981).

Lediglich bei 5% aller endoskopischen Untersuchungen zeigt sich jedoch eine Forrest Ia Blutung (SWAIN 1991).

In der vorliegenden Studie wurde immerhin bei 10% des untersuchten Patientenkollektivs eine spritzende Blutung diagnostiziert.

Diejenigen Ulzera mit aktiver Sickerblutung (Forrest Ib), welche bei unserer Studie 38% ausmachten, tragen eine Rezidivrate von 31% und eine Mortalität von 13%. Forrest Ib-Ulzera haben somit eine weitaus bessere Prognose und sind durch lokale endoskopische Maßnahmen fast immer zu beherrschen.

Das sichtbare Ulkusgefäß (Forrest IIa) hat zahlreichen Studien zufolge eine elementare Bedeutung für den Krankheitsverlauf mit einer hohen Rezidivblutungsrate bis 81 %, die Letalität beträgt bis zu 21% (KÖHLER & RIEMANN 1992).

In der vorliegenden Arbeit zeigten 45 % (27/60) der Patienten einen nicht-blutenden sichtbaren Gefäßstumpf.

Betrachtet man diejenigen Patienten mit einer aktiven Blutung, so wurde bei 79% (23/29) zusätzlich ein sichtbarer Gefäßstumpf beschrieben. Drei Patienten zeigten dabei eine spritzende Blutung (alles Ulzera duodeni) und 20 eine Sickerblutung (12 Ulzera duodeni bzw. 8 Ulzera ventrikuli).

Insgesamt wiesen somit 83% (50/60) Patienten in dieser Studie einen blutenden, bzw. nicht-blutenden sichtbaren Gefäßstumpf bei Diagnosestellung auf.

In kleineren Studien wurde nachgewiesen, dass Ulzera mit Koageln (Forrest IIb) eine Rezidivblutungsrate bis zu 39% aufweisen (KREIJS et al 1987).

In dieser Studie war bei 6% der Patienten ein haftendes Koagel (IIb) die Indikation zur therapeutischen Endoskopie.

Forrest IIc-Ulzera (hämatinbedeckt) und Forrest III- Ulcera (unauffällige Läsion, aber Blutungsanamnese) gelten allgemein als wenig rezidivblutungsgefährdet und werden primär rein medikamentös behandelt, da sie nicht von der endoskopischen Therapie zu profitieren scheinen (SILVERSTEIN et al 1981). Patienten mit diesen Stigmata wurden daher in unserer Patientengruppe nicht berücksichtigt.

Patienten, welche bei der Notfallendoskopie einen sichtbaren Gefäßstumpf im Ulkusgrund zeigen (Forrest IIa), eingeschlossen jener Patienten mit spritzender arterieller Blutung (Forrest Ia) oder Sickerblutung (Forrest Ib), stellen folglich die

Gruppe von Patienten dar, an der sich die Effizienz der endoskopischen Sklerosierungstherapie überprüfen lassen müsste. Wie oben erläutert, tragen diese Patienten das höchste Risiko für Rezidivblutung und Tod. Patienten mit Ulzera ohne diese Blutungsstigmata haben eine so niedrige Rezidivblutungsrate, dass die therapeutische Endoskopie wahrscheinlich ohne Vorteil für den Patienten bleibt.

Wegen ähnlicher prognostischer Bedeutung von arterieller Blutung (Forrest Ia) und sichtbarem Gefäßstumpf (Forrest IIa) können diese beiden Stigmata abweichend von der Forrest-Klassifikation auch zu einem gemeinsamen Stadium zusammengefasst werden.

In der vorliegenden Studie wären hiernach 90% (54/60) Patienten diesem Stadium zuzuordnen. Nach Ansicht der Autoren lässt sich nur durch Studien, die sich auf diese Risikogruppe beziehen, auch mit kleineren Fallzahlen ein potentiell vorhandener, signifikanter Blutstillungseffekt endoskopisch-therapeutischer Maßnahmen nachweisen.

4.2.2 Medikamentöse Einflüsse

Zu den Medikamenten, welche gastroduodenale Ulzera verursachen, gehören NSAID's, Steroide, Antibiotika und bestimmte Chemotherapeutika (ASAKI 2002). Der Gebrauch von NSAID's stellt dabei einen Hauptrisikofaktor für eine Ulkusblutung dar.

21 von 60 Patienten mit Ulkusblutung hatten nach den vorliegenden Daten unserer Studie zuvor Acetylsalicylsäure bzw. NSAID's eingenommen. Dieser hohe Prozentsatz (35%) steht in Übereinstimmung mit anderen Studien (ASAKI 2002 21%, KUYVENHOVEN et al 1999 48%, LANAS et al 2000 46%). Interessanterweise lag der Prozentsatz mit 36% beim Ulkus ventrikuli und 32% beim Ulkus duodeni etwa gleich hoch.

Insbesondere bei älteren Patienten, welche ohnehin aufgrund meist vorhandener Begleiterkrankungen ein erhöhtes Risiko der Mortalität bei einer akuten Ulkusblutung tragen, ist der Gebrauch von NSAID's verbreitet (ASAKI et al 2002).

4.2.3 Einfluss der endoskopischen Injektionstherapie auf die Blutungsstillung (Erfolgsraten und Misserfolge)

Zur Standardtherapie der endoskopischen Blutungsstillung gehören die Injektionsverfahren. Unter den verwendeten Sklerosantien hat sich kein signifikanter Vorteil heraus getan (CHUNG et al 1999, LIN et al 1988, CHOUDARI et al 1994, VILLANUEVA et al 1994).

Kontrollierte Studien haben gezeigt, dass bei der Therapie von blutenden Ulcera die zusätzliche Gabe von sklerosierenden Substanzen (z.B. Polidocanol und Alkohol) gegenüber der alleinigen Verwendung von verdünnter Epinephrin –oder Kochsalzlösung- keine Vorteile bringt (CHUNG et al 1993, LI et al 1993, VILLANUEVA et al 1993).

Thermische Verfahren spielen heutzutage keine Rolle mehr.

Auch der Fibrinkleber hat sich nicht als besser gegenüber Polidocanol bei der einmaligen Anwendung erwiesen, wohl jedoch bei mehrmaliger Applikation (RUTGEERTS et al 1997).

Histoacryl verminderte die Rezidivblutungsrate bei Patienten mit aktiver arterieller Blutung (LEE et al 2000), muss jedoch wegen der potentiellen Gewebetoxizität strikt intravasal appliziert werden und wird somit fast ausschließlich bei der Sklerosierung ösophagealer und gastraler Varizen eingesetzt.

Die endoskopische Doppleruntersuchung ist noch keine Standardmethode.

CHUNG et al (1999) beschrieb in einer aktuelleren, randomisierten, kontrollierten Studie die Hämoclip- Methode als ein effektives Verfahren zur Blutungsstillung, welches gegenüber der Unterspritzungsmethode in Bezug auf Rezidivblutung, Notfalloperation bzw. Blutstillungsrate einen Vorteil bietet. Kein Benefit ergab sich für eine kombinierte Behandlungsmethode. Die Applikation eines Hämoclips im Falle einer akuten Blutung ist jedoch aufgrund des z.T. stark abgewinkelten oberen

Intestinaltraktes nicht immer möglich. Auch tief exkavierte, „kallöse“ Ulcera können bei der Clipapplikation problematisch werden.

Betrachtet man die Daten der Literatur zur endoskopischen Blutungsstillung, so muss unterschieden werden zwischen initialer Blutungskontrolle und permanenter Blutungsstillung durch die endoskopische Therapie.

ROGGO & FILIPPINI (1990) beschrieben bei 80% von Patienten mit aktiver Blutung bzw. unmittelbar vorausgegangener massiver Blutung nach einmaliger Unterspritzung einen definitiven Blutungsstillstand. Bei erneutem Unterspritzungsversuch im Falle eines Rezidivs wurde der definitive Unterspritzungserfolg gesteigert auf 91%.

RALPH-EDWARDS & HIMAL berichteten 1992 über eine erfolgreiche endoskopische Kontrolle bei 91% (74/81) der aktiv blutenden Ulzera. LIN et al (1988) beschrieb eine endgültige Kontrolle bei 71% (24/34) Patienten, von CHEN et al (1986) wurde eine permanente Blutungsstillung bei 80% der Patienten beschrieben. Weitere publizierte Einzelergebnisse (HUI et al 1991, LIN et al 1990, NAKAGAWA et al 1989, RUTGEERTS et al 1989) zeigten, dass die definitive Hämostase nach der ersten therapeutischen Endoskopie zwischen 62 und 93% variiert. Im Falle einer Rezidivblutung gelang es bei 66% (33-100%), die Blutung endoskopisch zu stoppen; dabei stieg die definitive Blutstillung durchschnittlich um 10% auf 90%.

WILLIAMS et al (1993) erreichte einen Blutungsstopp bei 81 % (90/110), mit einer vergleichbar niedrigen Operationsrate von 6% im Vergleich zu Vorserien mit 15-27% (VELLACOT et al 1982, BROLIN & STREMPLE 1982).

BRULLET et al (1996) gab eine definitive Hämostase durch die therapeutische Endoskopie bei 83% (88/106) an. 12% (14/120) der Patienten konnten gar nicht erst endoskopisch angegangen werden, da die Blutung zu massiv oder nicht erreichbar war.

HEROLD et al (1994) berichtete in seiner Arbeit über eine permanente Blutungsstillung mittels therapeutischer Endoskopie von 85,9%, ähnlich zu anderen Arbeiten (BALANZO et al 1990, BENEDETTI et al 1991), Erfolgsraten von mehr als 95% erscheinen jedoch möglich (FRIEDRICHS 1990).

Ein abschließender Vergleich der verschiedenen Studien und Methoden ist schwierig wegen der unterschiedlichen Studiendesigns, der Variation der Forrestgrade der Stichproben und der Nutzung verschiedener Unterspritzungssubstanzen.

In der vorliegenden Untersuchung konnte bei einem hohen Prozentsatz der Patienten (90%) eine endoskopische Blutungsstillung erzielt werden. Dabei lag beim Ulkus ventrikuli der Prozentsatz höher (93%) als beim Ulkus duodeni (87%). Von den insgesamt 6 Patienten, bei denen keine permanente Blutstillung auf endoskopischen Weg möglich war, wurden fünf operiert. Bei einem Patienten erfolgte aufgrund eines zu hohen operativen Risikos die Embolisation der A.gastroduodenalis.

In der vorliegenden Arbeit schien die Vorbehandlung mit NSAID auf die erfolgreiche Blutstillung keinen Einfluss zu nehmen.

Auch eine bestehende aktive Blutung zu Beginn der Behandlung blieb ohne signifikanten Einfluss.

Insgesamt konnten in dieser Untersuchung jedoch nur 81% (44/54) Patienten nach erfolgreicher endoskopischer Blutungsstillung nach Hause entlassen werden. Dabei weist das Ulkus duodeni eine niedrigere Rate auf (68%) als das Ulkus ventrikuli (79%).

Die Diskrepanz zwischen erfolgreicher Blutungsstillung mit und ohne anschließender Entlassung zeigte, dass andere Faktoren in der vorliegenden Untersuchung für die Endpunkte eine wichtige Rolle spielen.

4.2.4 Rezidivblutung nach endoskopischer Blutungsstillung

Das höchste Risiko für eine Rezidivblutung nach Injektionstherapie tritt während der ersten Tage nach initialem Sistieren der Blutung auf (BALANZO et al 1990).

Obwohl die endoskopische Therapie effektiv bei der initialen Kontrolle einer Blutung ist und eine hohe Blutungsstillungsrate erreicht werden kann, ist die Inzidenz der Rezidivblutung nicht zu vernachlässigen. So erleiden 10-30% der Patienten nach endoskopischer Therapie eine Rezidivblutung (VILLANUEVA et al 1994).

In Übereinstimmung mit diesen Angaben ergab sich bei der vorliegenden Studie eine Rezidivblutungsrate von ca. 22 % (13/60). Dabei zeigten die Ulzera ventrikuli mit 14% (4/29) eine niedrigere Rate als die Duodenalulzera mit 29% (9/31).

Verantwortlich sind wahrscheinlich anatomische Gegebenheiten; zum einen ist die Einstellung des Gebietes im Duodenalbereich technisch schwieriger; auch kann die dünne Duodenalwand leichter verletzt werden. Ulcera ventrikuli sind von der Lage her fast immer besser angebar.

4.2.4.1 Blutungsstigmata bzw. -aktivität als Risikofaktor für das Auftreten einer Rezidivblutung

Wie im Kapitel 4.2.1 bereits beschrieben wurde, ist das Auftreten einer Rezidivblutung entscheidend von der initialen Blutungsaktivität bzw. dem Forrest-Stadium abhängig.

Insbesondere Ulzera mit Gefäßstumpf (Forrest IIa) bzw. aktiver Blutung (Forrest Ia und b) zeigen eine hohe Rezidivblutungsrate.

Bereits 1979 wurde von GRIFFITH et al die hohe Rezidivblutungsrate eines sichtbaren Gefäßstumpfes betont; STOREY et al (1981) gab eine niedrigere Inzidenz an (56%). Andere Studien wiesen Rezidivblutungsraten von 50% (VALLON et al 1981) bzw. 60% (SWAIN et al 1986) nach. Niedrige Prozentzahlen finden sich bei KREIJS et al (1987)(12%) und CHANG-CHIEN et al (1988) (0%).

Die Unterschiede ergeben sich aus verschiedenen Definitionen. So wurden z.B. von einigen Autoren Patienten, welche eine aktive Blutung aus einem sichtbaren Gefäß zeigten, nicht mit in die jeweilige Studie eingeschlossen, sondern lediglich Patienten mit nicht-blutendem, sichtbaren Gefäßstumpf.

Auch die Schwierigkeit, ein Koagel von einem Gefäß zu unterscheiden, kann zu unterschiedlichen Ergebnissen führen.

Unsere Studie ergab eine vergleichsweise niedrige Rezidivblutungsrate von 24% (12/50) bei Patienten mit Ulkus und sichtbarem Gefäßstumpf.

Bezieht man sich auf die Aktivität der Blutung, so erlitten Patienten mit initial aktiver Blutung häufiger eine Rezidivblutung nach Sklerosierungstherapie (38%) als Patienten ohne aktive Blutung (7%).

85 % (11/13) der Patienten mit Rezidivblutung nach endoskopischer Therapie hatten initial ein aktives Blutungsstadium gezeigt.

Von 27 Patienten ohne initial aktive Blutung, aber mit sichtbarem Gefäßstumpf, erlitten nur zwei (7%) eine Rezidivblutung.

Beinahe 50% (10/23) der Patienten mit initial aktiver Blutung aus einem sichtbaren Gefäßstumpf erlitten ein Rezidiv.

Zusammenfassend schien nach den Daten unseres Patientenkollektivs das Vorhandensein sowohl eines sichtbaren Gefäßstumpfes als auch einer initial aktiven Blutung das Risiko einer Rezidivblutung zu erhöhen.

4.2.4.2 „Second look“-Endoskopie

Die Endoskopie – möglichst mit blutungsstillender Intervention- ist die Primärmaßnahme beim Auftreten einer Rezidivblutung nach primär endoskopischer Blutungsstillung. Nach KOHLER & RIEMANN (1994) kann die Rezidivblutung ebenso wie die Erstblutung erfolgreich endoskopisch behandelt werden.

Gerade bei Hochrisikopatienten sollte, wenn immer möglich, die konsequente endoskopische Behandlung angestrebt werden, bevor eine chirurgische Intervention in Betracht gezogen wird (PANES et al 1990).

Verschiedene Autoren haben die wiederholte endoskopische Therapie routinemäßig angewendet (CHUNG et al 1988, HIRAO et al 1985, CHEN et al 1986, STEELE 1989, QVIST et al 1994) und vertraten einen wiederholten endoskopischen Einsatz im Hinblick auf die Rezidivblutungen.

Nach dem Ludwigshafener Konzept von RIEMANN & KOHLER galt abgesehen davon der Grundsatz, gar nicht erst auf das Rezidiv nach erfolgreicher Blutungsstillung zu warten. Unterstützt durch Maßnahmen, wie z.B. der dopplersonographischen Untersuchung (KOHLER & RIEMANN 1992), sollte so

lange durch Unterspritzung behandelt werden, bis der Ulkusgrund keine Gefäßgefährdung mehr aufweist.

Von VILLANUEVA et al (1994) wurde für die routinemäßige Anwendung einer wiederholten Unterspritzung eines sichtbaren Gefäßstumpfes lediglich eine Tendenz ohne statistische Signifikanz hinsichtlich eines besseren Gesamtergebnisses, wie z.B. verminderte Rezidivhäufigkeit bzw. weniger Notfalloperationen beschrieben. Eine routinemäßige Anwendung für die Praxis wurde von diesen Autoren jedoch nicht empfohlen, da der Nutzen nicht sehr groß zu sein scheint.

Die „second look“-Methode und programmierte Retherapie ist nach MESSMANN et al (1998) überhaupt nicht erforderlich. Anhand der Ergebnisse seiner prospektiven, randomisierten kontrollierten Multicenterstudie wurde nach initial erfolgreicher endoskopischer Behandlung einer peptischen Ulkusblutung eine routinemäßige Kontrollendoskopie ohne klinische Hinweise auf eine Rezidivblutung nicht empfohlen.

Zum Zeitpunkt der vorliegenden Studie wurde dagegen der oben genannte Ansatz der intensivierten endoskopischen Therapie mit wiederholter endoskopischer Kontrolle bzw. Therapie („second-look“) verfolgt. Bei den einzelnen Läsionen wurden 3-5 (Median 3) diagnostische Endoskopien durchgeführt, dabei wurden im Median eine (Ulkus ventrikuli) bzw. zwei (Ulkus duodeni) therapeutische Endoskopien durchgeführt.

4.2.4.3 Rezidivblutung und Operation

Entgegen dem Ansatz der intensivierten endoskopischen Therapie wurden in der Literatur verschiedene Vorgehensweisen aus chirurgischer Sicht sowohl beim Auftreten einer Rezidivblutung als auch einer primären Blutung beschrieben.

Unter Berücksichtigung des Operationszeitpunktes kann man 1. Notfalloperationen (bei konservativ nicht zu beherrschender Blutung) 2. früh-elektive operative Eingriffe (zur Verhinderung des frühen Rezidivs) und 3. elektive Operationen (zur Sanierung

der Ulkuskrankheit und Verhinderung des Spätrezidivs) unterscheiden (SARKAR 1992), letztere werden heute kaum noch durchgeführt.

HOLMAN et al (1990) vertrat einen Ansatz eine primär chirurgische Vorgehensweise. Alle massiven primären Blutungen und alle Rezidivblutungen wurden im Sinne einer frühen elektiven chirurgischen Intervention operiert (WHEATLEY & DYKES 1990, VELLACOT et al 1982, MORRIS et al 1984).

Im deutschsprachigen Raum beinhaltete das chirurgische Konzept Ende der achtziger Jahre die frühelektive Operation vor Eintritt der Rezidivblutung innerhalb der ersten 36 Stunden nach initialer Injektionstherapie und Kreislaufstabilisierung beim Blutungstyp Forrest Ia und IIa (PIMPL et al 1989, SIEWERT et al 1989, THON et al 1987, SARKAR et al 1992). Bei einer Sickerblutung (Forrest Ib) wurde die alleinige Injektionstherapie propagiert, eine konservativ-medikamentöse Behandlung für alle anderen Patienten durchgeführt. Durch diese Vorgehensweise konnte nach Daten verschiedener Studien eine Verringerung der Mortalitätsrate erzielt werden (WHEATLEY et al 1988, RÖHER & THON 1984, WINKELTAU et al 1990, SIEWERT et al 1989.)

Für Patienten mit Rezidivblutung, welche in dieser Situation notfallmäßig operiert werden mussten, wurde eine erhöhte Letalität (bis 33%) beschrieben (BAER et al 1993, CHUNG et al 1988, THON et al 1992, SOEHENDRA 1985; VILLANUEVA et al 1994, MILLAT et al 1993)

Im Vergleich dazu konnte die Letalität durch elektive Eingriffe reduziert werden (BECKER et al 1995). BECKER et al (1995) propagierte die frühelektive Operation innerhalb von 12 Stunden nach dem Blutungsereignis (THON et al 1992, WHEATLEY et al 1988) bei Patienten mit hohem Risiko (Alter über 60, Begleiterkrankungen). Die frühe, elektive Operation nach initialer Blutstillung wurde als die beste Therapie für ältere Patienten mit Begleiterkrankungen und ausgesuchte Patienten mit hohem Risiko für eine Rezidivblutung angesehen.

Es wurde befürchtet, dass eine verzögerte Operation wegen wiederholter endoskopischer Therapieversuche die Prognose für eine chirurgische Intervention verschlechtern könnte bzw. nachfolgend auftretende Komplikationen begünstigen würde (SKOK 1998).

SIEWERT et al (1989) gab zu Bedenken, dass eine Rezidivblutung den Patienten mehr gefährden würde, als ein operativer Eingriff unter günstigen Bedingungen. Nach Untersuchungen von RIEMANN & KOHLER (1995) liegt die Letalität der Rezidivblutung bei endoskopischer Therapie jedoch in der Größenordnung von lediglich 6%.

LAU et al (1999) konnte ebenfalls in einer neueren prospektiven randomisierten Studie zeigen, dass die erneute endoskopische Therapie bei einer Rezidivblutung den Bedarf einer Operation reduzierte ohne das Mortalitätsrisiko zu erhöhen. Zudem traten im Vergleich weniger Komplikationen auf als bei einer Operation.

ROERBAEK-MADSEN et al (1994) betonte die niedrige Rezidivblutungsrate nach endoskopischer Behandlung sowie die Tatsache, dass eine beträchtliche Anzahl der Patienten mit einem hohen operativen Risiko aufgrund des Alters und der begleitenden Komorbidität behaftet seien und befürwortete daher einen konservativen Ansatz basierend auf endoskopischer Therapie.

Wie aus Tabelle 15 ersichtlich wird, hatten in unserer Studie nur 2 der verstorbenen Patienten eine Rezidivblutung erlitten.

Wie in Kapitel 4.2.5 ausführlich beschrieben wird, war in unserem Kollektiv nur bei einem der fünf operierten Patienten die rezidivierende Ulkusblutung die Indikation zur Operation (vergleiche Tabelle 13). Interessanterweise war dieser Patient bereits 2 Wochen zuvor wegen einer Blutung operiert worden.

Die Angst vor der Rezidivblutung, die gefürchtet wird als Risikofaktor für Letalität bzw. mit einem höheren Operationsrisiko einhergeht als die frühelektive Operation, konnte in dieser Studie nicht bestätigt werden. Es ergab sich anhand unserer Ergebnisse kein Zusammenhang von Rezidivblutung und Mortalität, so dass auch im Falle einer Rezidivblutung die konsequente endoskopische Therapie erfolgreich angewendet werden empfohlen werden kann.

Heutzutage wird von einer frühen chirurgischen Intervention in der Regel abgesehen.

4.2.4.4 Medikamentöse Prävention der Rezidivblutung

LAU et al (2000) zeigte in einer randomisierten kontrollierten Studie, dass die hochdosierte Infusionstherapie mit Omeprazol nach endoskopischer Behandlung das Risiko einer Rezidivblutung vermindert.

Auch eine neuere Metaanalyse (SELBY et al 2000) wies einen signifikanten positiven Effekt einer Säuresuppressionstherapie zur Verminderung der Rezidivblutungs- bzw. Operationsrate, jedoch keinen Effekt in Hinblick auf die Mortalität nach.

Wichtig erscheint, die Rezidivblutungsrate nach Ulkusblutung auch auf lange Sicht durch Eliminierung von möglichst vielen Risikofaktoren zu reduzieren.

In einer Studie über Patienten mit blutenden Duodenalulzera konnte eine 36 %ige Inzidenz einer Rezidivblutung über eine durchschnittliche Zeit von 61 Wochen nachgewiesen werden (JENSEN et al 1994).

Verschiedene Studien belegen die These, dass das Risiko einer Rezidivblutung gesenkt wird, wenn die Ulkusrezidivrate nach Sanierung einer Infektion mit *Helikobacter pylori* gegen Null geht (LABENZ et al 1995, GRAHAM et al 1993, JASPERSEN et al 1994.)

Ebenfalls gilt der Gebrauch von NSAID's als Risikofaktor für das erneute Auftreten eines Ulkus bzw. einer Rezidivblutung.

4.2.5 Operation bei Ulkusblutung

Bereits in Kapitel 4.2.4.2 wurden verschiedene chirurgische Vorgehensweisen bei der akuten Ulkusblutung beschrieben.

In der internationalen Literatur lassen sich beträchtliche Unterschiede der Operationsraten abhängig von den initial verfolgten, therapeutischen Konzepten erkennen (THON et al 1992). Betrachtet man Studien mit einem chirurgischen Ansatz bzw. früher, elektiver Operation bei Risikopatienten (SAPERAS et al 1987, WHEATLEY et al 1990, MORRIS et al 1984), so zeigten sich hohe Operationsraten (27-71% (Median 45%)).

HOLMAN et al (1990) wies eine Operationsrate bei Ulkusblutung von 21% auf. Ähnlich wie bei MORRIS et al (1984) wurden ca. 2/3 der operierten Patienten innerhalb von 24 Stunden mit der Hauptindikation der kontinuierlichen Blutung operiert, eine endoskopische Therapie wurde nicht versucht und Rezidivblutungen bzw. persistierende Blutungen wurden in allen Fällen chirurgisch angegangen. Er postulierte, dass 1/3 der Patienten für eine therapeutische Endoskopie nicht geeignet seien, da die Ulzera endoskopisch nicht zu erreichen seien, bzw. die Blutung aus einem großen Gefäß der A. duodenalis käme. Die postoperative Mortalität wurde jedoch mit bis zu 20% beschrieben (SCHILLER et al 1970, DRONFIELD et al 1979, ALLAN & DYKES 1976), die postoperative Rezidivblutungsrate liegt noch immerhin um 10-15% (HERRINGTON & DAVIDSON 1987).

Bei Studien, welche einen vornehmlich konservativen Ansatz verfolgten und eine chirurgische Intervention beispielsweise nur im Falle rezidivierender Blutung erfolgte, wurden 5-32% (Median 21%) der Patienten operiert. THON et al (1992) berichtete über eine Operationsrate von 6 % für Patienten, welche primär mit einer Ulkusblutung in einer Abteilung für Innere Medizin aufgenommen wurden. VILLANUEVA et al (1994) beschrieb in seiner Studie über therapeutische Endoskopie eine Operationsrate von 8% (4/52) bei Patienten, bei denen trotz Volumensubstitution eine hämodynamische Stabilität mittels endoskopischer Maßnahmen nicht erreichbar gewesen war.

In der vorliegenden Studie lag die Operationsrate ebenfalls deutlich niedrig (8,3%). Fünf der 60 Patienten mit akuter Ulkusblutung mussten operiert werden (vergleiche Tabelle 13).

Die Indikation für den operativen Eingriff stellte bei vier Patienten die endoskopisch nicht stillbare, persistierende aktive Blutung aus einem Gefäßstumpf. Bei drei dieser Patienten wurde die Operation unverzüglich am Tage der Aufnahme im Sinne eines Notfalleingriffes durchgeführt. Bei dem vierten Patienten wurde eine abwartende Haltung eingenommen, da bereits auswärts mehrfach chirurgisch bei rezidivierender Blutung interveniert worden war (BI-Operation bzw. Vagotomie). Bei drei massiven Rezidivblutungen wurde jedoch auch hier nach 24 Tagen die Indikation zur Operation gestellt, welche erfolgreich durchgeführt werden konnte.

Eine Patientin wurde bei V.a. Ulkusperforation unter dem Bild eines akuten Abdomen operiert. Es bestätigte sich ein Duodenalwandhämatom mit Begleitpankreatitis.

WILLIAMS et al wies bereits 1993 darauf hin, dass die Mortalität bei Patienten, bei denen bei Versagen der endoskopischen Maßnahmen eine notfallmäßige Operation durchgeführt werden musste, im Vergleich zur Mortalität bei primären Notfalloperationen nicht signifikant erhöht war (5 und 9%).

THOMOPOULOS et al (1997) berichtete in seiner Studie von einer Reduzierung der chirurgischen Interventionen von 50,6% auf 23,6% sowie der Mortalität (von 12,9% auf 4,6%) durch Einführen der Injektionstherapie bei Patienten mit aktiver Blutung oder nicht-blutendem sichtbaren Gefäßstumpf.

Auch andere Autoren berichteten über eine Senkung der Operationsrate bzw. der Gesamtmortalität blutender peptischer Ulzera durch die therapeutische Endoskopie (SUGAWA et al 1990, PIMPL et al 1989, BRANICKI et al 1991).

In unserem Patientenkollektiv verstarb eine Patientin im Anschluss an die Operation in Folge des hämorrhagischen Schockes. Sie war in der Gruppe mit 75 Jahren die älteste Patientin und litt außerdem an schweren Begleiterkrankungen.

Die Operationsletalität lag in dieser retrospektiven Arbeit somit vergleichbar mit in Kapitel 4.2.4.3 beschriebenen Studien, bei 20%.

Die anderen vier Patienten waren jünger als 60 Jahre und nur einer litt an einer schweren Begleiterkrankung. Alle konnten nach Hause entlassen werden.

Am ehesten scheinen von einem operativen Vorgehen Patienten ohne schwerwiegende Begleiterkrankungen zu profitieren. Bei diesen wiederum ist nun - insbesondere bei Fehlen von Herz- und Kreislauferkrankungen- ein zuwartendes Vorgehen bzw. eine wiederholte endoskopische Intervention vertretbar.

4.2.6 Einfluss der endoskopischen Injektionsverfahren auf die Mortalität

Die Mortalität ist der entscheidende Parameter, an dem die Effektivität einer Behandlung gemessen werden kann.

Während der letzten drei Jahrzehnte hält sich die Mortalität für Patienten mit Ulkusblutung bei 6-10% (NIH CONSENSUS CONFERENCE 1989, SILVERSTEIN et al 1981, FLEISCHER 1992, AVERY-JONES 1970, SCHILLER et al 1970, JOHNSTON et al 1973).

BENDER et al (1994) bemängelte, dass in den vorhandenen Studien mit überwiegend internistischem Ansatz (NIH CONSENSUS CONFERENCE 1989, VALLON et al 1981, STOREY et al 1981, RUTGEERTS et al 1982; LAINE 1987) die Mortalität bei 10 % lag, und dass in anderen Studien mit chirurgischem Ansatz die Gesamtmortalität ebenfalls unverändert blieb (MORRIS et al 1984, HUNT et al 1986).

Eine der frühesten Studien über die Effektivität des Lasers (RUTGEERTS et al 1982) kam zu dem Ergebnis, dass zwar die Rate an Rezidivblutungen und Operationshäufigkeit der Forrest-Ib und Forrest II-Blutungen durch die endoskopische Therapie gesenkt werden konnte, die Mortalität von 15-20% aber hiervon unbeeinflusst blieb.

RAJGOPAL & Palmer (1991) zeigten in der ersten britischen kontrollierten Studie zur Injektionssklerosierungstherapie, dass durch die Sklerosierungstherapie die Rezidivblutungsrate bei Hochrisikopatienten zwar gesenkt wurde, ein Effekt auf die Mortalität jedoch nicht nachgewiesen werden konnte.

Die Studie verglich konservativ/medikamentös behandelte Patienten mit Patienten, welche sklerosiert wurden; Patienten mit z.B. einer schweren Leber und Nierenerkrankung wurden von der Studie ausgeschlossen.

In verschiedenen kontrollierten Studien konnte jedoch durch die endoskopische Blutungsstillung durchaus eine Abnahme der mittleren Mortalität auf 2-3 % nachgewiesen werden (LEUNG & CHUNG 1987, PANES et al 1987, SOEHENDRA 1985).

In einer neueren retrospektiven Studie (SKOK 1998) wurde bei 275 Patienten mit akuter Ulkusblutung eine endoskopische Therapie durchgeführt. Lediglich 5,1% (9/275) der Patienten verstarben während des Krankenhausaufenthaltes.

Verschiedene Studien zeigten eine Verringerung der Mortalität durch verschiedene Konzepte (HUNT et al 1979, HOLMAN et al 1990, DRONFIELD et al 1987, WHEATLEY & DYKES 1990).

Meist war jedoch die Größe der Stichprobe zu klein, um eine sichere statistische Aussage machen zu können. Auch wird oft nicht ersichtlich, ob und wie sehr die Patienten selektiert wurden oder wie vergleichbar die Gruppen wirklich waren. Ein Vergleich der Ergebnisse aus verschiedenen Publikationen scheint vor allem hinsichtlich der untersuchten Patientenkollektive kaum möglich. Ein Vergleich der Mortalität in den Kontrollgruppen, die zwischen 0 und 50% schwankte, mag dies verdeutlichen.

In einer retrospektiven Studie aus Schweden (QVIST et al 1994) wurde eine Gesamtmortalität von 6,3% beschrieben, die sich auf eine Gesamtzahl von 318 Patienten mit endoskopisch nachweisbaren Ulzera als Blutungsquelle bezieht. Von diesen waren jedoch nur 56 überhaupt endoskopisch therapiert worden, wiesen also sklerosierungsbedürftige Stigmata auf. Bezieht man die Anzahl der Verstorbenen auf diese 56 Patienten, ergibt sich ein weitaus höherer Prozentsatz für die Mortalität vergleichbar mit unserer Studie.

TURNER et al (1991) diskutierte in seiner Arbeit anhand der Ergebnisse verschiedener Studien Prozentangaben zur Mortalität zwischen 1% und 12%. Auch diese unterschiedlichen Zahlen begründen sich u.a. durch die unterschiedlichen Einschlusskriterien und daraus sich ergebenden unterschiedlichen Populationen innerhalb der untersuchten Studien. Ausgeschlossen wurden z.B. Patienten mit renaler oder hepatischer Erkrankung bzw. Patienten, bei denen eine Blutung im Rahmen einer anderen schweren Erkrankung auftrat bzw. Patienten mit einer Stressulkusblutung (KANG & PIPER 1980).

In der eigenen Studie lag die Mortalität der Ulkusblutung mit 20 % verglichen mit den Daten der Literatur relativ hoch.

Die Tabelle 15 im Kapitel 3 gibt eine Übersicht über die verstorbenen Patienten mit Ulkusblutung.

Betrachtet man das Patientenkollektiv, so fällt auf, dass sich immerhin 2/3 der Patienten zum Zeitpunkt des Auftretens der Blutung bereits in stationärer Behandlung wegen einer Begleiterkrankung befanden. Ca. 90% (8/12) der Verstorbenen entwickelten also die Ulkusblutung während eines Krankenhausaufenthaltes als Komplikation, wobei die Begleiterkrankung für den Verlauf bzw. die Todesursache eine wichtige Rolle spielte.

Erwähnenswert erscheint weiterhin die Tatsache, dass sich die Patienten mit einem Ulkus ventrikuli bzw. duodeni 21 (13-42) bzw. 19 (12-32) Tage in stationärer Behandlung befanden. Dieser Zeitraum ist nicht gleichzusetzen mit der benötigten Zeit zur endoskopischen Blutungskontrolle. In der Regel war die Behandlung wegen anderer Erkrankungen weiter erforderlich, so dass hier lediglich eine Aussage über den Beobachtungszeitraum gemacht werden kann.

Interessant ist ebenfalls, dass bei 7 der 11 verstorbenen Patienten zwischen dem Zeitpunkt des Auftretens der initialen Blutung und dem Todestag mindestens 16 Tage lagen, drei der Patienten verstarben immerhin erst nach 42 Tagen.

Lediglich bei zwei der verstorbenen Patienten war eine endoskopische Blutungsstillung nicht möglich gewesen. Bei dem einen wurde eine Embolisation der A.gastroduodenalis durchgeführt, eine Operation war wegen des schlechten Allgemeinzustandes abgelehnt worden. Die andere Patientin war notfallmäßig operiert worden und an den postoperativen Komplikationen verstorben.

Das heißt, dass bei fast allen (10 von 11) nicht-operierten, verstorbenen Patienten eine definitive Blutungsstillung durch die endoskopische Therapie erreicht werden konnte.

Betrachtet man anhand der Tabelle 15 die letztendlichen Todesursachen, so wird, wie bereits in Kapitel 3 erwähnt, ersichtlich, dass lediglich bei zwei der zwölf Patienten der hämorrhagische Schock und somit die Blutung als Haupttodesursache genannt wurden.

Das reine Verbluten als Todesursache ist selten. Inwieweit die Blutung als mittelbare Todesursache betrachtet werden kann, ist schwierig zu beurteilen und hängt von einem komplizierten Wirkungsgefüge ab.

Die Mehrzahl der Todesfälle wird nicht direkt durch die Blutung, sondern durch Begleiterkrankungen wie Herzinfarkt, Sepsis, Schocklunge, Nierenversagen etc. verursacht. SCHÖNEKÄS (1986) beschrieb eine Mortalität von 10-13%, wobei jedoch wiederum mehr als die Hälfte der Todesfälle auf vorbestehende Erkrankungen zurückzuführen war.

QVIST et al (1994) gab lediglich bei 7 der 20 verstorbenen Patienten die Blutung als die Haupttodesursache an, bei weiteren 7 als „die wahrscheinliche“, das ergibt eine blutungsbezogene Hospitalitätsmortalität von 4,4%. Auch hier sind Alter und Begleiterkrankungen wichtige Risikofaktoren für die Mortalität.

Bei HEROLD et al (1994) lag die Gesamtmortalität, vergleichbar mit unserer Studie, bei 22,3% (19/85). Er differenzierte die Mortalität u.a in „blutungsassoziierte Mortalität (7%)“. Wegen des fortgeschrittenen Alters sowie begleitender Erkrankungen trat der Tod „blutungsunabhängig“ bei 7% der Patienten ein.

Auch TURNER et al (1991) listete unterschiedliche Todesursachen auf; darunter finden sich Sepsis, Nieren- und Leberversagen sowie Malignität. Nur bei einem von 26 Fällen ist die akute Blutung als alleinige Todesursache angegeben.

Betrachtet man diese Daten bzw. unterscheidet eine „blutungsassoziierte“ Mortalität in unserer Studie, so käme man lediglich auf ca. 3% (2/60).

BENDER et al (1994) vertrat allerdings eine gegenteilige Meinung. Aus den Ergebnissen verschiedener Studien zog er den Schluss, dass die meisten Todesfälle zumindest indirekt mit der entweder unstillbaren Blutung bei Krankenhausaufnahme, oder der rezidivierend im Krankenhaus auftretenden Blutung, zusammenhängen. Während die direkte Todesursache wahrscheinlich Herzversagen oder anderes Organversagen ist, sei das vorherrschende zugrunde liegende Thema der rezidivierende Schockzustand. Er berichtete in seiner Studie über einen einheitlichen, primär operativen Ansatz ohne den Versuch der endoskopischen Therapie. Die Krankenhausletalität war gleich Null, die Komplikationsrate postoperativ relativ hoch (17% (11/66)). Zu bemerken ist außerdem, dass solche Patienten ausgeschlossen wurden, welche zunächst z.B. in einer internistischen

Abteilung aufgenommen wurden und solche, welche sich wegen einer anderen Erkrankung bereits in stationärer Behandlung befanden und dann anfangen zu bluten. Somit war das Durchschnittsalter relativ niedrig (53,5 Jahre), was die niedrige Mortalitätsrate erklären könnte, da wie im folgenden erläutert, das Alter einen Risikofaktor für die Mortalität bei der Ulkusblutung darstellt.

4.2.6.1 Risikofaktoren der Mortalität

In der Literatur beschriebene prognostische Faktoren für die Mortalität sind die Rezidivblutung, Begleiterkrankungen, das Alter, die Anzahl der präoperativ verabreichten Erythrozytenkonzentrate sowie die Blutungsaktivität (ANTLER et al 1981).

Erstmals wurde von AVERY-JONES (1970) ein Alter über 60, die Rezidivblutung nach Klinikaufnahme und vorhandene Begleiterkrankungen als prognoserelevante Faktoren postuliert (WARA et al 1983, ALLAN & DYKES 1976).

HOLMAN et al (1990) berichtete über eine Mortalität von 10-12%, welche assoziiert war mit einem steigenden Alter, dem Vorhandensein von anderen Erkrankungen, dem Auftreten einer Rezidivblutung und einem initialen Hämoglobinwert <10 bzw. systolischen Blutdruck <90 mmHg.

Eine hohe Mortalität wurde auch von anderen Autoren insbesondere bei älteren Patienten mit begleitenden Erkrankungen, welche von sich aus schon lebensbedrohlich sind, beschrieben (RALPH-EDWARDS & HIMAL 1992; ROCKALL et al 1995, KATSCHINSKI et al 1989, HUNT et al 1979).

Auch Multivariatanalysen haben gezeigt, dass die Prognose der gastrointestinalen Blutung bei Patienten älter als 60 Jahre und beim Vorliegen therapiebedürftiger Zweiterkrankungen (insbesondere Lebererkrankungen, kardiopulmonale Störungen oder renale Insuffizienz) schlecht ist (SIEWERT et al 1989).

THON et al (1992) beschrieb in seiner prospektiven Multicenter-Beobachtungsstudie eine Gesamtmortalität von 11% bei Patienten mit Ulkusblutung. Signifikante Einflussfaktoren waren das Alter (mind. 70 Jahre), begleitende Erkrankungen und die

Ulkusgröße. Bei Patienten, welche primär in der Medizinischen Klinik behandelt worden waren, ergab sich eine Mortalität von 13% im Vergleich zu 1,5% der Patienten, welche initial in einer Chirurgischen Abteilung aufgenommen und u.a. auch endoskopisch therapiert wurden. Dieser Unterschied ließ sich vornehmlich durch die erhöhte Multimorbidität der internistisch betreuten Patienten erklären.

Bei mehreren Untersuchungen zeigte sich, dass der Anteil der über 60 jährigen, die wegen einer Ulkusblutung verstarben, zwischen 73-93% lag (HUNT et al 1987, MORRIS et al 1984, RÖHER & THON 1984, SIEWERT et al 1989, VELLACOT et al 1982).

In der Literatur werden verschiedene Altersgrenzen genannt. Eine neuere Studie von 1998 (CHOW et al) gibt bei einem Alter größer 80 Jahren ein erhöhtes Risiko hinsichtlich der Mortalität bzw. Rezidivblutung an. Bei diesen Patienten war ebenfalls die Leberfunktion und die Ulkusgröße entscheidend, für die anderen Altersgruppen waren es Begleiterkrankungen, Komplikationen und eine erforderliche Beatmungstherapie.

Im Gegensatz zu diesen Studien spielte das Alter als unabhängiger Risikofaktor bei anderen Untersuchungen keine signifikante Rolle (HIMAL et al 1974).

Bei TURNER et al (1991) wurde eine Gesamtmortalität von 9,6% beschrieben, dabei galten als Hauptrisikofaktoren eine schwere Begleiterkrankung bzw. eine Rezidivblutung, das Alter war jedoch kein signifikanter Risikofaktor.

CHOUDARI et al (1995) zeigte ebenfalls, dass das Alter (Altersgrenze 75) keinen signifikanten Einfluss auf das Ergebnis der endoskopischen Therapie bzw. die Mortalität während des Krankenhausaufenthaltes ausübte. Auch PERNG et al (1994) konnte keinen signifikanten Einfluss des Alters im Gegensatz zu anderen Studien (LIN et al 1990, BRANICKI et al 1990) nachweisen.

In der vorliegenden Untersuchung ist die Gesamtmortalität bei Patienten mit Ulkusblutung relativ hoch (20 %).

Hauptsächlich verantwortlich für die hohe Mortalitätsrate erschienen in Übereinstimmung mit der weiter oben zitierten Literatur die schweren Begleiterkrankungen sowie das höhere Lebensalter.

Im Median lag das Alter der Ulkuspatienten bei 62 (Ulkus ventrikuli) bzw. 63 Jahren (Ulkus duodeni). Der jüngste Patient war 54, der älteste 75 Jahre alt.

Die verstorbenen Patienten waren durchschnittlich 72 Jahre (Medianwert) alt bzw. ohne Ausnahme älter als 60 Jahre, im Vergleich zu den Überlebenden mit einem Alter von 59,5 Jahren (Medianwert).

Von den insgesamt 60 Patienten mit einem blutenden Ulkus litt ungefähr die Hälfte (53%) unabhängig von der Ulkuslokalisation an mindestens einer schweren Begleiterkrankung.

Bei elf der zwölf verstorbenen Patienten waren eine bzw. mehrere schwere Begleiterkrankungen dokumentiert worden.

Der relativ lange Beobachtungszeitraum von 21 bzw. 19 Tagen, der gleichzusetzen ist mit der Krankenhausaufenthaltsdauer, erklärt sich unter anderem durch eine weitere erforderliche Behandlung der zusätzlich bestehenden Erkrankungen der Patienten, und nicht durch die erforderlichen endoskopischen Unterspritzungen. Die Rezidivblutung wurde ebenfalls, wie bereits weiter oben aufgeführt, als ein wichtiger Risikofaktor für die Mortalität bei einem blutenden Ulkus beschrieben (AVERY-JONES 1970, SCHILLER et al 1970).

Nur bei zwei der elf verstorbenen Patienten war in der vorliegenden Studie eine Rezidivblutung aufgetreten, so dass die Rezidivblutung in der vorliegenden Untersuchung im Hinblick auf die Mortalität keine entscheidende Rolle zu spielen scheint.

Bei allen verstorbenen Patienten war ein sichtbarer Gefäßstumpf bzw. eine aktive Blutung zum Zeitpunkt der Notfallendoskopie sichtbar gewesen. Es zeigte lediglich ein Patient der zwölf Verstorbenen eine Ia- Blutung gemäß der Forrest-Klassifikation. Letztendlich lässt sich anhand der Daten der vorliegenden Studie nicht erkennen, inwieweit die einzelnen Blutungsstigmata einen Einfluss auf die Mortalität haben, da sich, wie in Kapitel 4.2.1 beschrieben, fast alle Patienten diesbezüglich in einer Hochrisikogruppe befanden und eine Vergleichsgruppe fehlte.

Insgesamt wird klar, dass sich die hohe Mortalitätsrate in dieser retrospektiven Studie dadurch erklären lässt, dass bei einer Hochrisikogruppe (gemessen an der Blutungsaktivität) keine „Vorselektion“ bzw. Ausschlusskriterien bezüglich Alter, Begleiterkrankungen (lediglich Magenkarzinom) sowie Aufenthalt aus einem anderen

Grund getroffen wurde. Wie oben dargestellt wird, besaßen die Patienten eine hohe Anzahl von Risikofaktoren (siehe Tabelle 15), so dass sich hieraus die hohe Mortalität von 20% erklären lässt. Bei lediglich 3% der verstorbenen Patienten ließ sich ein direkter Zusammenhang mit der Ulkusblutung eruieren.

Dass eine deutliche Reduzierung der Mortalität bei akuter Ulkusblutung seit den vierziger Jahren nicht gezeigt werden konnte, steht sicherlich in Zusammenhang mit dem wachsenden Alter der Bevölkerung und einem damit verbundenen Anstieg der Zahl jener Fälle mit schwerer Komorbidität; diese Aussage lässt sich durch die Daten unserer Studie bestätigen.

5 Zusammenfassung

Die hier vorliegende Studie analysiert retrospektiv die Daten aller Patienten, welche in der Zeit von 1988–1994 in der Medizinischen Klinik der Universität Gießen notfallmäßig wegen einer akuten oberen gastrointestinalen Blutung endoskopiert wurden, und bei denen aufgrund der Blutungsquelle die paravasale Injektionstherapie (Sklerosierungstherapie) mit Evans-blue gefärbter Polidocanol-Lösung (Äthoxysklerol®) erfolgte.

Während der 6-jährigen Beobachtungszeit wurden bei insgesamt 138 Patienten mit oberer gastrointestinaler Blutung eine bzw. mehrere therapeutische Endoskopien durchgeführt; dabei stellten die Patienten mit Ösophagusvarizenblutung (42%) eine etwa gleich große Gruppe wie die Patienten mit einer Ulkusblutung (43%) dar. Die Lokalisation der Ulzera verteilte sich etwa zur Hälfte auf das Duodenum (52%), zur anderen Hälfte auf den Magen (48%). 15% der Patienten zeigten seltenere, klinisch jedoch durchaus relevante Blutungslokalisationen (Mallory-Weiss-Syndrom bzw. Ulkus simplex Dieulafoy).

Während bei insgesamt 93% der Patienten eine definitive bzw. erfolgreiche endoskopische Blutungsstillung während der stationären Behandlung durchgeführt werden konnte, wurden insgesamt lediglich 113 der 138 Patienten (82%) nach erfolgreicher endoskopischer Therapie aus dem Krankenhaus entlassen. 21 Patienten (15%) verstarben und 4 Patienten (2,9%) mit Ulkuskrankheit wurden operiert und geheilt entlassen.

Bei Patienten mit Ulkusblutung konnte bei einem hohen Prozentsatz (90%) eine definitive, endoskopische Blutungsstillung erzielt werden, die Operationsrate (8,3%) war niedrig. Die Hauptindikation zum chirurgischen Eingriff stellte die bei der endoskopischen Erstuntersuchung nicht beherrschbare, persistierende aktive Blutung aus einem Gefäßstumpf dar. Lediglich ein Patient wurde wegen einer rezidivierenden Blutung operiert. Bei einem Patienten war eine Embolisation der A.gastroduodenalis aufgrund eines, infolge schwerer Begleiterkrankungen nicht operationsfähigen Zustandes, versucht worden: er verstarb im Anschluss. Die hohe Gesamtmortalität (20%) bei Patienten mit Ulkusblutung trotz erfolgreicher, endoskopischer Blutungsstillung erklärte sich hauptsächlich durch das Vorhandensein von schweren Begleiterkrankungen. Insgesamt litten über der Hälfte der Ulkuspatienten (54%) an schweren Begleiterkrankungen bzw. befanden sich 2/3

der Patienten zum Zeitpunkt des Blutungseintritts bereits in stationärer Behandlung. Die verstorbenen Patienten mit Ulkusblutung waren im Vergleich älter (Median 70 Jahre), als die überlebenden Patienten (Median 59,5). Die eigentliche, „blutungsassoziierte“ Mortalität war gering (3%).

Bei Patienten mit Ösophagusvarizenblutung konnte ebenfalls eine hohe Erfolgsrate der Sklerosierungstherapie hinsichtlich der definitiven Blutungsstillung bis hin zur Obliterierung der Varizenstränge gezeigt werden (93%). Die Gesamtmortalität (10%) lag jedoch deutlich niedriger im Vergleich zu den Ulkuspatienten. Die Hauptrisikofaktoren für die Mortalität der Patienten mit Ösophagusvarizenblutung waren die Rezidivblutung (5/6) sowie die Schwere der zugrunde liegenden Lebererkrankung. Vier der sechs verstorbenen Patienten befanden sich im Stadium C der Leberzirrhose nach Child-Pugh; fünf der Patienten wiesen einen massiven Ascites auf. Insbesondere das Vorhandensein eines massiven Aszites stellte einen signifikanten prognostischen Faktor sowohl für das Auftreten einer Rezidivblutung als auch für eine erhöhte Mortalität dar.

Im Gegensatz zu den Ulkuspatienten musste die Todesursache aller verstorbenen Patienten mit Ösophagusvarizen in Bezug zu der Blutung und damit einhergehenden Verschlechterung der Leberfunktion gesehen werden. Vier der sechs Patienten konnten nicht erfolgreich endoskopisch therapiert werden und starben im hypovolämischen Schock, zwei Patienten verstarben im Rahmen eines hepatorenenalen Syndroms.

15% der Ösophagusvarizenpatienten entwickelten im Rahmen der Sklerosierungsbehandlung schwerwiegendere Komplikationen, wie Blutung aus einem Sklerosierungsulcus (8,6%), Postsklerosierungsstenose (7%) bzw. Perforation (1,7%).

Summary

This retrospective study evaluates data of all patients who had an emergency endoscopic examination and treatment because of upper gastrointestinal hemorrhage in the medical department of the University of Gießen during the period from 1988-1994. They were treated by paravascular injection therapy (sclerotherapy) with Evans-blue marked Polidocanol-solution (Äthoxysklerol®).

During these six years 138 patients with an upper gastrointestinal bleeding had one or more endoscopic treatment sessions during their hospital stay. The number of patients suffering from an esophageal variceal hemorrhage (n=58 (42%)) was comparable to the number of patients bleeding from a peptic ulcer (n=60 (43%)).

About half of the peptic ulcers were located in the duodenum (52 %), half of them in the stomach (48%). 15% of all patients showed more rare, though clinically thoroughly relevant bleeding locations (Mallory-Weiss-tear, Dieulafoy's lesion).

Definitive and successful bleeding control could be achieved in a total of 93 % of patients during their hospital stay. But only 113 patients (82%) were discharged after successful endoscopic treatment. 21 patients (15 %) died and 4 patients (2,9 %) with peptic ulcer disease had surgery and were discharged from hospital.

In patients with peptic ulcer bleeding definitive endoscopic bleeding control was achieved in a high percentage (90%), the operation rate was low (8,3%).

The main indication requiring urgent surgery was represented by the persisting active bleeding from a visible vessel not being controlled by endoscopic treatment during the first examination session. Only one patient was operated on because of recurrent bleeding. In one patient who was not operable because of severe coexisting illness, an attempt was made to embolize the A. gastroduodenalis; he died afterwards.

The high overall mortality (20%) of patients with an ulcer bleeding in spite of successful endoscopic bleeding control is explained mainly through the presence of severe concurrent illness. More than half of the patients with peptic ulcer bleeding were suffering from a severe concurrent illness (54%), respectively 2/3 of the patients developed peptic ulcer hemorrhage while hospitalized for other problems.

The patients with ulcer bleeding who died were older (median 70 years) in comparison to the surviving patients (Median 59,5). The actual "bleeding-associated" mortality was low (3%).

For patients with variceal hemorrhage there could also be demonstrated a high success rate (93%) regarding the definitive bleeding control until the obliteration of the varices was achieved.

The overall mortality (10%) however was clearly lower compared to the patients with an ulcer bleeding. The main prognostic factors shown to be associated with a high risk for mortality for patients with esophageal hemorrhage were rebleeding (5/6) and grade of liver dysfunction. Four of six patients who died could be assigned to the Child-Pugh class C of liver cirrhosis; five of them showed massive ascites at initial hospital admission.

Especially the presence of a massive ascites represented a significant prognostic factor as well for the occurrence of a rebleeding as for an increased mortality.

In contrast to the peptic ulcer patients the cause of death of patients suffering bleeding from esophageal varices had to be seen in relation to the bleeding and therefore worsening of the liver function. Four of the six patients could not be treated endoscopic successfully and died in a hypovolemic shock, two patients died because of a hepatorenal syndrome.

15% of patients with variceal hemorrhage developed severe complications after injection sclerotherapy such as bleeding from a mucosal ulceration (8,6%), esophageal stenosis (7%) and esophageal perforation (1,7%).

6 Literaturverzeichnis

ALEXANDRINO P, OLIVEIRA AG, FIDALGO P, COTTER J, ALVES M, CORREIRA JP. Prognostic factors predicting short-term survival in acute variceal hemorrhage treated by sclerotherapy (Abstract). J Hepatol 1989;9:102

ALLAN R & DYKES P. A study of the factors influencing mortality rates from gastrointestinal hemorrhage. Q J Med 1976;45:533-550

AMARO R & BARKIN JS. Acute ulcer bleeding: a prospective randomized trial to compare Doppler and Forrest classifications in endoscopic diagnosis and therapy. Gastrointest Endosc 1998;47:426-427

ANTLER AS, PITCHUMONI CS, THOMAS E, ORANGIO G, SCANLAN BC. Gastrointestinal bleeding in the elderly: morbidity, mortality and cause. Am J Surg 1981;142:271

ASAKI S. NSAID's induced gastroduodenal ulcer in the aged. Nippon Rinsho 2002;60:1527-1532

AVERY-JONES F. A commentary on peptic ulcer. Lond Clin Med J 1970;11:13-20

AYRES SJ, GOFF JS, WARREN GH. Endoscopic Sclerotherapy for bleeding esophageal varices: Effects and Complications. Ann Intern Med 1983;98:900-903

BAER U, DIERMANN J, ERBE C. Die chirurgische Behandlung des blutenden Magen- und Duodenalulkus - Retrospektive Analyse über einen Fünfjahreszeitraum. Zentralbl Chir 1993;118:30-35

BAILLIE J & YUDELMANN P. Complications of Endoscopic Sclerotherapy of Esophageal Varices. Endoscopy 1992;24:284

BALANZO J, SAINZ S, SUCH J, ESPINOS JC, GUARNER C, CUSSO X, MONES J, VILARDELL F. Endoscopic hemostasis by local injection of epinephrine and polidocanol in bleeding ulcer. A prospective randomized trial. *Endoscopy* 1988;20:289-291

BALANZO J, VILLANUEVA C, SAINZ S, ESPINOS JC, MENDEZ C, GUARNER C, VILARDELL F. Injection therapy of bleeding peptic ulcer: a prospective , randomized trial using adrenalin and thrombin. *Endoscopy* 1990;22:157-159

BARSOUM MS, BOLOUS FI, EL-ROOBY AA, RIZK-ALLAH MA, IBRAHIM AS. Tamponade and injection sclerotherapy in the management of bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1982;69:76-78

BECKER H, STÖHR G, IMHOF M, RÖHER HD. Chirurgische Therapie bedrohlicher Gastrointestinalblutungen. *Intensivmed* 1995;32:420-425

BENDER JS, BOUWMAN DL, WEAVER DW. Bleeding gastroduodenal ulcers: improved outcome from a unified surgical approach. *Am Surg* 1994;60:313-315

BENEDETTI G, SABLICH R SR, LACCHIN T. Endoscopic injection sclerotherapy in non-variceal upper gastrointestinal bleeding. A comparative study of polidocanol and thrombin. *Surg Endosc* 1991;5:28-30

BINMOELLER KF, THONKE F, SOEHENDRA ,N. Endoscopic Hemoclip Treatment for Gastrointestinal Bleeding. *Endoscopy* 1993;25:167

BRANICKI FJ, COLEMAN SY, FOK PJ, PRITCHETT CJ, FAN ST, LAI EC, MOK FP, CHEUNG WL, LAU PW, TUEN HH, et al. Bleeding peptic ulcer: a prospective evaluation of risk factors for rebleeding and mortality. *World J Surg* 1990;14:262-269;269-270

BRANICKI FJ, COLEMAN SY, PRITCHETT CJ, CHEUNG WL, TUEN H, FOK PJ, FAN ST, LAI EC, LAU PW, MOK FP, et al. Emergency surgical treatment for nonvariceal bleeding of the upper part of the gastrointestinal tract. *Surg Gynecol Obstet* 1991 Feb;172:113-120

BRAUN L. Hemorrhaging gastroduodenal ulcer—clinical aspects, therapy and prognosis. *Chirurg* 1986;57:438-443

BRETAGNE JF, RAOUL JL, GASTARD J. Meta-analyse des essais randomises et controles (ERC) de la sclerose endoscopique (SE). *Gastroenterol Clin Biol* 1989;13:1018

BREWER TG. Treatment of acute gastroesophageal variceal hemorrhage. *Med Clin North Am* 1993;77:993-1014

BROLIN RE & STREMPLE JF. Emergency operation for upper gastrointestinal hemorrhage. *Am Surg* 1982;48:302-308

BRULLET E, CALVET X, CAMPO R, RUE M, CATOT L, DONOSO L. Factors predicting failure of endoscopic injection therapy in bleeding duodenal ulcer. *Gastrointest Endosc* 1996;43:111-116

BURROUGHS AK, JENKINS WJ, SHERLOCK S, DUNK A, WALT RP, OSUAFOR TOK, MACKIE S, DICK R. Controlled trial of Propanolol for the prevention of recurrent variceal hemorrhage in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1983;309:1539-1542

CELLO JP, GRENDALL JH, CRASS RA, WEBER TE, TRUNKEY DD. Endoscopic sclerotherapy versus portocaval shunt in patient with severe cirrhosis and acute variceal hemorrhage. Long-term follow-up. *N Engl J Med* 1987;316:11-15

CHANG-CHIEN CS, WU CS, CHEN PC, LIN DY, CHU CM, FANG KM, SHEEN IS, LIAW YF. Different implications of stigmata of recent hemorrhage in gastric and duodenal ulcers. *Dig Dis Sci* 1988;33:400-404

CHEN PC, WU CS, LIAW YF. Hemostatic effect of endoscopic local injection with hypertonic saline-epinephrine solution and pure ethanol for digestive tract bleeding. *Gastrointest Endosc* 1986;32:319-323

CHOUDARI CP, RAJGOPAL C, ELTON RA, PALMER KR. Failures of endoscopic Therapy for bleeding peptic ulcer: An analysis of risk factors. *Am J Gastroenterol* 1994;89:1968-1973

CHOW LW, GERTSCH P, POON RT, BRANICKI FJ. Risk factors for rebleeding and death from peptic ulcer in the very elderly. *Br J Surg* 1998;85:121-124

CHRISTENSEN E, FAUERHOLDT L, SCHLICHTING P, JUHL E, POULSEN H, TYGSTRUP N. Aspects of the natural history of gastrointestinal bleeding in cirrhosis and the effect of prednisone. *Gastroenterology* 1981;81:944-952

CHRISTENSEN E, KRINTEL JJ, HANSEN SM, JOHANSEN JK, JUHL E. Prognosis after the first episode of gastrointestinal bleeding or coma in cirrhosis. Survival and prognostic factors. *Scand J Gastroenterol* 1989;24:999-1006

CHUNG IK, HAM JS, KIM HS, PARK SH, LEE MH, SIM SJ. Comparison of the hemostatic efficacy of the endoscopic hemoclip method with hypertonic saline-epinephrine injection and a combination of the two for the management of bleeding peptic ulcers. *Gastrointest Endosc* 1999;49:13-18

CHUNG SCS, LEUNG JWC, STEELE RJC, CROFTS TJ, LI AKC. Endoscopic injection of adrenaline for actively bleeding ulcers: a randomized trial. *Brit Med J* 1988;296:1631-1633

CHUNG SCS, LEUNG WC, LEONG HT, LO KK, LI AKC. Adding a sclerosant to endoscopic epinephrine injection in actively bleeding ulcers: a randomized trial. *Gastrointest Endosc* 1993;39:611

COOK DJ, GUYATT GH, SALENA BJ, LAINE LA. Endoscopic therapy for acute nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: A Meta-Analysis. *Gastroenterology* 1992;102:139-148

CRAWFORD C & FRENCKNER T. New surgical treatment of varicose veins of the esophagus. *Acta Otolaryngol* 1939;27:422-429

DE DOMBAL FT, CLARKE JR, CLAMP SE, MALIZIA G, KOTWAL MR, MORGAN AG. Prognostic factors in upper G.I. bleeding. *Endoscopy* 1986;18:6-10

DE FRANCHIS R, PASCAL JP, ANCONA E, BURROUGHS AK, HENDERSON M, FLEIG W, GROSZMANN R, BOSCH J, SAUERBRUCH T, SOEDERLUND C, LEBREC D, SOERENSEN TIA, PAGLIARO L. Definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. A consensus development workshop, Baveno, Lake Maggiore, Italy April 1990. *J Hepatol* 1992;15:256-261

DE FRANCHIS R. Treatment of bleeding oesophageal varices: a meta-analysis. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1994;207:29-33

DRONFIELD MW, ATKINSON M, LANGMAN MJS. Effect of different operation policies on mortality from bleeding peptic ulcer. *Lancet* 1979;1:1126-1128

ESCORSELL A, RUIZ DEL ARBOL L, PLANAS R. Multicenter randomized controlled trial of terlipressin versus sclerotherapy in the treatment of acute variceal bleeding: the TEST study. *Hepatology* 2000;32:471-476

FLEIG WE & STANGE EF. Esophageal varices. Current therapy in 1989. *Endoscopy* 1989;21:89-96

FLEISCHER D. Endoscopic Hemostasis in non-variceal bleeding. *Endoscopy* 1992;24:58-63

FORREST JAH, FINLAYSON NDC, SHEARMAN DJC. Endoscopy in gastrointestinal bleeding. *Lancet* 1974;11:394-397

FRIEDRICHS O. The use of fibrin adhesive in upper gastrointestinal hemorrhage. Dtsch Med Wochenschr 1990;115:1933

FULLARTON GM, BIRNIE GG, MACDONALD A, MURRAY WR. The effect of introducing endoscopic therapy on Surgery and Mortality rates for peptic ulcer hemorrhage: A single center analysis of 1125 cases. Endoscopy 1990;22:110-113

GRAFFEO M, BUFFOLI F, LANZANI G, DONATO F, CESARI P, BENEDINI D, ROLFI F, PATERLINI A. Survival after Endoscopic Sclerotherapy for Esophageal Varices in Cirrhotics. Am J of Gastroenterol 1994;89:1815-1822

GRAHAM DY & SMITH LJ. The course of patients after variceal hemorrhage. Gastroenterology 1981;80:800-809

GRAHAM DY, HEPPS KS, RAMIREZ FC, LEW GM, SAEED ZA. Treatment of Helicobacter pylori reduces the rate of rebleeding in peptic ulcer disease. Scand J Gastroenterol 1993;28:939-942

GRIFFITHS WJ, NEUMANN DA, WELSH JD. The visible vessel as an indicator of uncontrolled or recurrent gastrointestinal hemorrhage. N Engl J Med 1979;300:1411-1413

GROSS M, SCHIEMANN U, MUHLHOFER A, ZOLLER WG. Meta-analysis: efficacy of therapeutic regimens in ongoing variceal bleeding; Endoscopy 2001;33:737-746

HEALTH AND PUBLIC POLICY COMMITTEE, American College of Physicians. Endoscopic sclerotherapy for esophageal varices. Ann Intern Med 1984;100:608-610

HERESBACH D, JACQUELINET C, NOUEL O, CHAPERON J, BRETAGNE JF, GOSSELIN M. Sclerotherapy versus ligation in hemorrhage caused by rupture of esophageal varices. Direct meta-analysis of randomised trials. Gastroenterol Clin Biol 1995;19:914-920

HEROLD G, PRECLI G, STANGE F. Gastroduodenal Ulcer Hemorrhage: Endoscopic Injection therapy using a fibrin sealant. *Hepatogastroenterology* 1994;41:116-119

HERRINGTON JL Jr & DAVIDSON J 3rd. Bleeding gastroduodenal ulcers: choice of operations. *World J Surg* 1987;11:304-314

HIMAL HD, WATSON WW, JONES CW, MILLER LD, MACLEAN LD. The management of upper gastrointestinal hemorrhage: A Multiparametric Computer Analysis. *Ann Surg* 1974;179:489-493

HIRAO M, KOBAYASHI T, MASUDA K, YAMAGUCHI S, NODA K, MATSUURA K, NAKA H, KAWAUCHI H, NAMIKI M. Endoscopic local injection of hypertonic saline-epinephrine solution to arrest hemorrhage from the upper gastrointestinal tract. *Gastrointest Endosc* 1985;31:313-317

HOLMAN RAE, DAVIS M, GOUGH KR, GARTELL P, BRITTON DC, SMITH RB. Value of a centralised approach in the management of haematemesis and melaena: experience in a district general hospital. *Gut* 1990;31:504-508

HUI WM, NG MMT, LOK ASF, LAI CL, LAU YN, LAM SK. A randomized comparative study of laser photocoagulation, heater probe, and bipolar electrocoagulation in the treatment of actively bleeding ulcers. *Gastrointest Endosc* 1991;37:299-304

HUNT PS, HANSKY J, KORMAN MG. Mortality in patients with haematemesis and melaena: a prospective study. *Br Med J* 1979;1:1238-1240

INFANTE-RIVARD C, ESNAOLA S, VILLNEUVE JP. Role of endoscopic variceal sclerotherapy in the long-term management of variceal bleeding: A meta-analysis. *Gastroenterology* 1989;96:1087-1092

JASPERSEN D, SCHWACHA H, SAUER B, WZATEK J, SCHORR W, GRAF ZU DOHNA P, HAMMAR C-H. Komplikationen der endoskopischen Sklerotherapie von Ösophagusvarizen. *Leber Magen Darm* 1995;25:171-174

JASPERSEN D, KÖRNER T, SCHORR W, HAMMAR CH. Helicobacter-pylori-assoziierte Ulkus-duodeni-Blutung. Medikamentöse Keimeradikation-eine sinnvolle Therapie. Krankenhausarzt 1994;67:234-236

JENKINS SA, SHIELDS R, DAVIES M, ELIAS E, TURNBULL AJ, BASSENDINE MF, JAMES OF, IREDALE JP, VYAS SK, ARTHUR MJ, KINGSNORTH AN, SUTTON R. A multicenter randomised trial comparing ocreotide and injection sclerotherapy in the management and outcome of acute variceal haemorrhage. Gut 1997;41:526-533

JENSEN DM, CHENG S, KOVACS TO, RANDALL G, JENSEN ME, REEDY T, FRANKL H, MACHICADO G, SMITH J, SILPA M, et al. A controlled study of ranitidine for the prevention of recurrent hemorrhage from duodenal ulcer. N Engl J Med 1994;330:382-386

JOHNSTON SJ, JONES PF, KYLE J, NEEDHAM CD. Epidemiology and course of gastrointestinal haemorrhage in North-east Scotland. Br Med J 1973;3:655-660

JUNG M. Endoskopische Therapie der Ösophagusvarizenblutung. Dtsch Med Wochenschr 1994;119:1443-1447

KAHN D, JONES B, BORNMAN PC, TERBLANCHE J. Incidence and management of complications after injection sclerotherapy: A ten-year prospective evaluation. Surgery 1989;105:160-165

KANG JY & PIPER DW. Improvement in mortality rates in bleeding peptic ulcer disease. Med J Aust 1980;1:213-215

KATSCHINSKI BD, LOGAN RF, DAVIES J, LANGMAN MJ. Audit of mortality in upper gastrointestinal bleeding. Postgrad Med J 1989;65:913-917

KATSCHINSKI B, LOGAN R, DAVIES J, FAULKNER G, PEARSON J, LANGMAN M. Prognostic factors in upper gastrointestinal bleeding. Dig Dis Sci 1994;39:706-712

KITANO S, HASHIZUME M, YAMAGA H, HIGASHI H, SUGIMACHI K. Sclerotherapy superior to surgery for longer survival and less rebleeding in 103 cirrhotics with variceal bleeding. *Int Surg* 1989;74:162-166

KOHLER B & RIEMANN JF. Diagnose der gastrointestinalen Blutung. *Dtsch med Wochenschr* 1989;114:548-551

KOHLER B & RIEMANN JF. Die akute Ulkusblutung, Stellenwert der endoskopischen Therapieformen. *Dtsch med Wochenschr* 1994;119:69-73

KOHLER B, RIEMANN JF. Die Bedeutung des Ulkusgefäßes bei der akuten Ulkusblutung. Wertigkeit der lokalen endoskopischen Therapie in Kombination mit der endoskopischen Dopplertherapie. *Z Gastroenterol* 1992;30:481-485

KORULA J, BALART LA, RADVAN G, ZWEIBAN BE, LARSON AW, KAO HW, YAMADA S. A prospective, randomized controlled trial of chronic esophageal variceal sclerotherapy. *Hepatology* 1985;5:584-589

KREJS GJ, LITTLE KH, WESTERGAARD H, HAMILTON JK, SPADY DK, POLTER DE. Laser photocoagulation for the treatment of acute peptic-ulcer bleeding. *N Engl J Med* 1987;316:1618-1621

KUYVENHOVEN JP, VEENENDAAL RA, VANDENBROUCKE JP. Peptic ulcer bleeding: Interaction between non-steroidal anti-inflammatory drugs, *Helicobacter pylori* infection, and the ABO blood group system. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:1082-1086

LABENZ J, GYENES E, RÜHL GH, BÖRSCH G. Amoxicillin plus omeprazole versus triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer disease: a prospective, randomized, and controlled study. *Gut* 1993;34:1167-1170

LABENZ J & BÖRSCH G. Highly significant change of the clinical course of relapsing and complicated peptic ulcer disease after cure of *Helicobacter pylori* infection: a prospective long-term-study. *Am J Gastroenterol* 1994;89:1785-1788

LABENZ J, TILLENBURG B, PEITZ U, STOLTE M, BÖRSCH G. Blutende peptische Ulzera- Wie lassen sich Rezidivblutungen verhindern? Leber Magen Darm 1995;25:27-33

LAINÉ L. Multipolar electrocoagulation in the treatment of active upper gastrointestinal tract hemorrhage: a prospective controlled trial. N Engl J Med 1987;316:1613-1617

LAINÉ L, COHEN H, BRODHEAD J, CANTOR D, GARCIA F, MOSQUERA M. Prospective Evaluation of immediate versus delayed refeeding and prognostic value of endoscopy in patients with upper gastrointestinal Hemorrhage. Gastroenterology 1992;102:314-316

LAINÉ L & COOK D. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for treatment of esophageal variceal bleeding. A metaanalysis. Ann Intern Med 1995;123:280-287

LAINÉ L & PETERSON WL. Bleeding peptic ulcer. N Engl J Med 1994;331:717-727

LANAS A, BAJADOR E, SERRANO P, FUENTES J, CARRENO S, GUARDIA J, SANZ M, MONTORO M, SAINZ R. Nitrovasodilators, low-dose aspirin, other non-steroidal antiinflammatory drugs, and the risk of upper gastrointestinal bleeding. N Engl J Med 2000;343:834-839

LANGER BF, GREIG PD, TAYLOR BR. Emergency surgical treatment of variceal hemorrhage. Surg Clin North Am 1990;70:307-317

LANGER B, TAYLOR BR, GREIG PD. Selective or total shunts for variceal bleeding. Am J Surg 1990;160:75-79

LARSON AW, COHEN H, ZWEIBAN B, CHAPMAN D, GOURDJI M, KORULA J, WEINER J. Acute esophageal variceal sclerotherapy. JAMA 1986;255:497-500

LARSON G, SCHMIDT T, GOTT J, BOND S, O'CONNOR CA, RICHARDSON JD. Upper gastrointestinal bleeding: predictors of outcome. Surgery 1986;100:765-773

LAU JY, SUNG JJ, LAM YH, CHAN AC, NG EK, LEE DW, CHAN FK, SUEN RC, CHUNG SC. Endoscopic retreatment compared with surgery in patients with recurrent bleeding after initial endoscopic control of bleeding ulcers. *N Engl J Med* 1999;340:751-756

LAU JY, SUNG JJ, LEE KK, YUNG MY, WONG SK, WU JC, CHAN FK, NG EK, YOU JH, LEE CW, CHAN AC, CHUNG SC. Effect of intravenous omeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. *N Engl J Med* 2000;343:358-359

LEE KJ, KIM JH, HAHM KB, CHO SW, PARK YS. Randomized trial of N-butyl-2-cyanoacrylate compared with injection of hypertonic saline-epinephrine in the endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. *Endoscopy* 2000;32:505-511

LE MOINE O, DEVIERE J, GHYSELS M, FRANCOIS E, RYPENS F, VAN GANSBEKE D, BOURGEOIS N, ADLER M. Transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt as a rescue treatment after sclerotherapy failure in variceal bleeding. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1994;207:23-28

LEUNG JWC & CHUNG SCS. Endoscopic injection of adrenalin in bleeding peptic ulcers. *Gastrointest Endosc* 1987;33:73-75

LI HJ, PERUG CL, LEE FY, CHAN CY, HUANG ZC, LEE SD, LEE CH. Endoscopic injection for the arrest of peptic ulcer hemorrhage: final results of a prospective, randomized comparative trial. *Gastrointest Endosc* 1993;39:15

LIN HJ, TSAI YT, LEE SD, LAI KH, LEE FY, LIN CY, LEE CH. A prospectively randomized trial of heat probe thermocoagulation versus pure alcohol injection in nonvariceal peptic ulcer hemorrhage. *Am J Gastroenterol* 1988;83:283-286

LIN JH, LEE FY, KANG WM, TSAI YT, LEE SD, LEE CG. A controlled study of therapeutic endoscopy for peptic ulcer with non-bleeding visible vessel. *Gastrointest Endosc* 1990;36:241-246

LLACH J, BORDAS JM, NIETO I, LANDAETA J, ELIZALDE JI, MONDELO F, GINES A, SALMERON JM, MAS A, TERES J, RODES J. Endoscopic sclerotherapy to arrest uncontrolled variceal bleeding in cirrhotic patients with high surgical risk.

Hepatogastroenterology 1998;45:2181-2185

LO GH, LAI KH, NG WW, TAM TN, LEE SD, TSAI YT, LO KJ. Injection sclerotherapy preceded by esophageal tamponade versus immediate sclerotherapy in arresting active variceal bleeding: a prospective randomized trial. Gastrointest Endosc

1992;38:421-424

MC CORMICK PA. Pathophysiology and Prognosis of Oesophageal Varices. Scand J Gastroenterol 1994;207:1-5

MEISSNER K & JIRIKOWSKI B. Stomach wall slough and ulcer perforation following endoscopic injection hemostasis with polidocanol. Endoscopy 1993;25:185-187

MESSMANN H, SCHALLER P, ANDUS T, LOCK G, VOGT W, GROSS V, ZIRNGIBL H, WIEDMANN KH, LINGENFELSER T, BAUCH K, LESER HG, SCHOLMERICH J, HOLSTEGE A. Effect of programmed endoscopic follow-up examinations on the rebleeding rate of gastric or duodenal peptic ulcers treated by injection therapy: a prospective, randomized controlled trial. Endoscopy 1998;30:650-652

MESSMANN H, SCHALLER P, ANDUS T, LOCK G, VOGT W, GROSS V, ZIRNGIBEL H, WIEDMANN KH, LINGENFELSER T, BAUCH K, LESER HG, SCHOLMERICH J, HOLSTEGE A. Effect of programmed endoscopic follow-up examinations on the rebleeding rate of gastric or duodenal peptic ulcers treated by injection therapy: a prospective, randomized controlled trial. Endoscopy 1998;30:583-589

MILLAT B, HAY J-M, VALLEUR P, FINGERHUT A, FAGNIEZ P-L and the French Association for Surgical Research (1993). Emergency surgical treatment for bleeding duodenal ulcer: Oversewing plus vagotomy versus gastric resection, a controlled randomised trial. World J Surg 1993;17:568-574

MOLLER S, SORENSEN TIA, TYGSTRUP N and THE COPENHAGEN ESOPHAGEAL VARICES SCLEROTHERAPY PROJECT. Who benefits from endoscopic sclerotherapy of bleeding oesophageal varices? Proposal for different indications. *Journal of Hepatology* 1992;15:184-191

MORETO M, ZABALLA M, BERNAL A, IBANEZ S, OJEMBARRENA E, RODRIGUEZ A. A randomized trial of tamponade or sclerotherapy as immediate treatment for bleeding esophageal varices. *Surg Gynecol Obstet* 1988;167:331-334

MORRIS DL, HAWKER PC, BREARLEY S, SIMMS M, DYKES PW, KEIGHLEY MRB. Optimal timing of operation for bleeding peptic ulcer: prospective randomised trial. *Br Med J* 1984;288:1277-1280

NAKAGAWA K, ASAKI S, SATO T. Endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. *World J Surg* 1989;13:154-157

NIH CONSENSUS CONFERENCE: Therapeutic endoscopy and bleeding ulcers. *JAMA* 1989;262:1369-1372

OXNER RBG, SIMMONDS NJ, GERTNER DJ, NIGHTINGALE JMD, BURNHAM WR. Controlled trial of endoscopic injection treatment for bleeding from peptic ulcers with visible vessels. *Lancet* 1992;339:966-968

PANES J, VIVER J, FORNE M, GARCIA-OLIVARES E, MARCO C, GARAV J. Controlled trial of endoscopic sclerosis in bleeding peptic ulcers. *Lancet* 1987;2:1292-1294

PANES J, FORNE M, BAGENA F, VIVER J. Endoscopic Sclerosis in the treatment of bleeding peptic ulcers with a visible vessel. *Am J Gastroenterol* 1990;85:252-254

PAQUET KJ & FEUSSNER H. Endoscopic sclerosis and esophageal balloon tamponade in acute hemorrhage from esophagogastric varices: A prospective controlled randomized trial. *Hepatology* 1985;4:580-583

PASCU O, DRAGHICI A, ACALOVCHI I. The effect of endoscopic hemostasis with alcohol on the mortality rate of non- variceal upper gastro-intestinal hemorrhage: a randomized prospective study. *Endoscopy* 1989;21:53-55

PERNG CL, LIN HJ, CHEN CJ, LEE FY, LEE SD, LEE CH. Characteristics of Patients with bleeding peptic Ulcer requiring emergency endoscopy and aggressive treatment. *Am J Gastroenterol* 1994;89:1811-1814

PIMPL W, BOECKL O, HEINERMAN M, DAPUNT O. Emergency endoscopy: a basis for therapeutic decisions in the treatment of severe gastroduodenal bleeding. *World J Surg* 1989;13:592-597

PLANAS R, QUER JC, BOIX J, CANET J, ARMENGOL M, CABRE E, PINTANEL T, HUMBERT P, OLLER B, BROGGI MA, et al. A prospective randomized trial comparing somatostatin and sclerotherapy in the treatment of acute variceal bleeding. *Hepatology* 1994;20:370-375

QVIST P, ARNESEN KE, JACOBSEN CD, ROSSELAND AR. Endoscopic treatment and restrictive surgical policy in the management of peptic ulcer bleeding. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:569-576

RAJGOPAL C & PALMER KR. Endoscopic injection sclerosis: effective treatment for bleeding peptic ulcer. *Gut* 1991;32:727-729

RALPH-EDWARDS A & HIMAL HS. Bleeding gastric and duodenal ulcers: Endoscopic therapy versus surgery. *Can J Surg* 1992;35:177-181

RING EJ, LAKE JR, ROBERTS JP, GORDON RL, LABERGE JM, READ AE, STERNECK MR, ASCHER NL. Using transjugular intrahepatic portosystemic shunts to control variceal bleeding before liver transplantation. *Ann Intern Med* 1992;116:304-309

RÖSSLE M, RICHTER GM, NÖLDGE G et al. Performance of an intrahepatic portocaval shunt (PCS) using a catheter technique: a case report. *Hepatology* 1988;8:1348

RÖSSLE M, RICHTER GM, NÖLDGE G, PALMAZ JC, WENZ W, GEROK W. New non-operative treatment for variceal haemorrhage. *Lancet* 1989;2:153

RÖSSLE M, OCHS A, GULBERG V, SIEGERSTETTER V, HOLL J, DEIBERT P, OLSCHESKI M, REISER M, GERBES AL. A comparison of paracentesis and transjugular intrahepatic portosystemic shunting in patients with ascites. *N Engl J Med* 2000;342:1701-1707

RÖSSLE M, SIEGERSTETTER V, OLSCHESKI M, OCHS A, BERGER E, HAAG K. How much reduction in portal pressure is necessary to prevent variceal rebleeding? A longitudinal study in 225 patients with transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Am J Gastroenterol* 2001;96:3379-3383

ROCKALL TA, LOGAN RFA, DEVLIN HB, NORTHFIELD TC for the National Audit of Acute Upper Gastrointestinal Haemorrhage. Variation in outcome after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Lancet* 1995;346:346-350

ROGGO A & FILIPPINI L. Endoskopische Injektionstherapie bei akuter nicht-variköser oberer Gastrointestinalblutung. *Dtsch med Wochenschr* 1990;115:1227-1231

RÖHER H-D & THON K. Impact of early operation on the mortality from bleeding peptic ulcer. *Dig Surg* 1984;1:32-36

RORBAEK-MADSEN M, FISCHER L, THOMSEN H, WARA P. Late outcome of bleeding gastric ulcer. Five to eight years' follow up. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:983-987

RUTGEERTS P, VANTRAPPEN G, BROECKAERT L, JANSSENS J, COREMANS G, GEBOES K, SCHURMANS P. Controlled trial of YAG laser treatment of upper digestive hemorrhage. *Gastroenterology* 1982;83:410-416

RUTGEERTS P, VANTRAPPEN G, BROECKAERT L, COREMANS G, JANSSENS J, HIELE M. Comparison of endoscopic polidocanol injection and YAG laser therapy for bleeding peptic ulcers. *Lancet* 1989;1:1164-1167

RUTGEERTS P, RAUWS E, WARA P, SWAIN P, HOOS A, SOLLEDER E, HALTTUNEN J, DOBRILLA G, RICHTER G, PRASSLER R. Randomised trial of single and repeated fibrin glue compared with injection of polidocanol in treatment of bleeding peptic ulcer. *Lancet* 1997;350:692-696

SARIN SK, NANDA R, VIJ JC, ANAND BS. Oesophageal ulceration after sclerotherapy – a complication or an accompaniment? *Endoscopy* 1986;18:44-45

SAPERAS E, PIQUE JM, PEREZ AYUSO R, BORDAS JM, TERES J, PERA C. Conservative management of bleeding duodenal ulcer without a visible vessel: prospective Randomized trial. *Br J Surg* 1987;74:784-786

SARKAR MR, KIENZLE HF, BÄHR R. Kann durch endoskopische Methoden die Letalitäts- und Komplikationsrate des blutenden Ulkus ventrikuli bzw. duodeni gesenkt werden? *Leber Magen Darm* 1992;1:225-228

SCHÖNEKÄS H. Endoskopische Therapie der Ulkusblutung mit dem Neodym-YAG-Laser. *Intensivmedizin* 1986;23:10-12

SCHILLER KF, TRUELOVE SC, WILLIAMS GD. Haematemesis and melaena, with special reference to factors influencing the outcome. *Br Med J* 1970;2:7-14

SELBY NM, KUBBA AK, HAWKEY CJ. Acid suppression in peptic ulcer haemorrhage: a 'meta-analysis'. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1119-1126

SHIELDS R, JENKINS SA, BAXTER JN, KINGSNORTH AN, ELLENBOGEN S, MAKIN CA, GILMORE I, MORRIS AI, ASHBY D, WEST CR. A prospective randomised controlled trial comparing the efficacy of somatostatin with injection sclerotherapy in the control of bleeding oesophageal varices. *J Hepatol* 1992;16:128-137

SIEWERT JR, BUMM R, HÖLSCHER AH, DITTLER HJ. Obere gastrointestinale Ulkusblutung- Letalitätssenkung durch früh-elektive chirurgische Therapie von Risikopatienten. *Dtsch Med Wochenschr* 1989;114:447-452

SILVERSTEIN FE, GILBERT DA, TEDESCO FJ, BUENGER NK, PERSING and 277 members of the ASGE: The national ASGE survey on upper gastrointestinal bleeding. *Gastrointest Endosc* 1981;27:73-79,80-93

SKOK P. The epidemiology of hemorrhage from the upper gastrointestinal tract in the mid-nineties—has anything changed? *Hepatogastroenterology* 1998;45:2228-2233

SMITH JL & GRAHAM DY. Variceal hemorrhage: a critical evaluation of survival analysis. *Gastroenterology* 1982;82:968-973

SÖDERLUND C & IHRE T. Endoscopic sclerotherapy v. conservative management of bleeding oesophageal varices: a 5-year prospective controlled trial of emergency and long-term treatment. *Acta Chir Scand* 1985;151:449-456

SOEHENDRA N. Endoscopic injections for hemostasis in the gastrointestinal tract. *Z Gastroenterol* 1985;23:12-13

SOEHENDRA N, GRIMM H, STENZEL M. Injection of nonvariceal bleeding lesions of upper gastrointestinal tract. *Endoscopy* 1985;17:129-132

SOEHENDRA N, NAM VC, GRIMM H, KEMPENEERS I. Endoscopic obliteration of large esophagogastric varices with bucrylate. *Endoscopy* 1986;18:25-26

STEELE RJC. Endoscopic haemostasis for non-variceal upper gastrointestinal haemorrhage. Br J Surg 1989;76:219-225

STIEGMANN GV, GOFF JS, MICHALETZ-ONODY PA, KORULA J, LIEBERMAN D, SAEED ZA, REVEILLE M, SUN JH, LOWENSTEIN SR. Endoscopic sclerotherapy as compared with endoscopic ligation for bleeding esophageal varices. N Engl J Med 1992;326:1527-1532

STOREY DW, BOWN SG, SWAIN CP, SALMON PR, KIRKHAM JS, NORTHFIELD TC. Endoscopic prediction of recurrent bleeding in peptic ulcers. N Engl J Med 1981;305:915-916

SUBRAMANYAM K & PATTERSON M. Chronic esophageal ulceration after endoscopic sclerotherapy. J Clin Gastroenterol 1986;8:58-60

SUGAWA C, STEFFES CP, NAKAMURA R, SFERRA JJ, SFERRA CS, SUGIMURA Y, FROMM D. Upper GI Bleeding in an Urban Hospital. Etiology, Recurrence and Prognosis. Ann Surg 1990;212:521-527

SUNG JY, CHUNG SCS, LAI CW, CHAN FKL, LEUNG JWC, YUNG MY, KASSIANIDES C, LI AKC. Ocreotide infusion or emergency sclerotherapy for variceal hemorrhage. Lancet 1993;343:637-641

SWAIN CP, KIRKHAM JS, SALMON PR, BOWN SG, NORTHFIELD TC. Controlled trial of Nd-YAG-laser photocoagulation in bleeding peptic ulcers. Lancet 1986;1:1113-1117

SWAIN CP. Operative Endoscopy in acute upper GI-Bleeding - Indications, Techniques, Prognosis. Hepatogastroenterology 1991;38:201-206

TERBLANCHE J, YAKOUB HI, BORNMAN PC, STIEGMANN GV, BANE R, JONKER M, WRIGHT J, KIRSCH R. Acute bleeding varices. A Five-year prospective evaluation of tamponade and sclerotherapy. Ann Surg 1981;194:521-530

TERBLANCHE J, BORNMAN PC, KAHN D, JONKER MAT, CAMPBELL JAH, WRIGHT J, KIRSCH R. Failure of repeated injection sclerotherapy to improve long-term survival after oesophageal variceal bleeding. A five-year prospective controlled clinical trial. *Lancet* 1983;2:1328-1332

THE COPENHAGEN ESOPHAGEAL VARICES SCLEROTHERAPY PROJECT. Sclerotherapy after variceal hemorrhage in cirrhosis. *N Engl J Med* 1984;311:1594-1600

THOMOPOULOS KC, NIKOLOPULOU VN, KATSAKOULIS EC, MIMIDIS KP, MARGARITIS VG, MARKOU SA, VAGIANOS CE. The effect of endoscopic injection therapy on the clinical outcome of patients with benign peptic ulcer bleeding. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:212-216

THOMSEN BL, MOLLER S, SORENSEN TIA and The Copenhagen Esophageal Varices Sclerotherapy Project: Optimized analysis of recurrent bleeding and death in patients with cirrhosis and esophageal varices. *J Hepatol* 1994;21:367-375

THON K, OHMANN C, HENGELS KJ, IMHOF M, RÖHER HD and the DÜSÜK Study group. Peptic ulcer bleeding: medical and surgical point of view. Results of a prospective interdisciplinary multicenter observational study. *Clin Investig* 1992;70:1061-1069

TSENG GY, LIN HJ, LIN HY, PERNG CL, LEE FY, LO WC, CHANG FY, LEE SD. The influence of intravenous omeprazole on intragastric pH and outcomes in patients with peptic ulcer bleeding after successful endoscopic therapy—a prospective randomised comparative trial. *Hepatogastroenterology* 1999 Jul-Aug;46(28):2183-2188

TURNER IB, JONES M, PIPER DW. Factors influencing mortality from bleeding peptic ulcers. *Scand J Gastroenterol* 1991;26:661-666

VALLON AG, COTTON PB, LAURENCE BH, ARMENGOL-MIRO JR, OSES JCS. Randomised trial of endoscopic laser photocoagulation in bleeding peptic ulcers. *Gut* 1981;22:228-233

VAN STIEGMANN G, CAMBRE T, SUN JH. A new endoscopic elastic band ligating device. *Gastrointest Endosc* 1986;32:230-233

VELLACOT KD, DRONFIELD MW, ATKINSON M, LANGMAN MJS. Comparison of surgical and medical management of bleeding peptic ulcers. *Br Med J* 1982;284:548-550

VILLANUEVA C, BALANZO J, ESPINOS JC, FABREGA E, SAINZ S, GONZALES D, VILARDELL F. Endoscopic injection therapy of bleeding ulcer: a prospective and randomized comparison of adrenaline alone or with polidocanol. *J Clin Gastroenterol* 1993;17:195-200

VILLANUEVA C, BALANZO J, TORRAS X, SORIANO G, SAINZ S, VILARDELL F. Value of second-look endoscopy after injection therapy for bleeding peptic ulcer: a prospective and randomized trial. *Gastrointest Endosc* 1994;40:34-39

WARA P, BERG V, AMDRUP E. Factors influencing mortality in patients with bleeding ulcer. Review of 7 years' experience preceding therapeutic endoscopy. *Acta Chir Scand* 1983;149:775-785

WARA P. Endoscopic control of major ulcer bleeding. *Scand J Gastroenterol* 1987;137:61-63

WESTABY D, MELIA WM, MACDOUGALL BRD, HEGARTY JE, WILLIAMS R. Injection sclerotherapy for oesophageal varices: a prospective randomised trial for different treatment schedules. *Gut* 1984;25:129-132

WESTABY D, HAYES PC, GIMSON AES, POLSON RJ, WILLIAMS R. Controlled clinical trial of injection sclerotherapy for active variceal bleeding. *Hepatology* 1989;9:274-277

WHEATLEY KE, DYKES PW, KEIGHLEY MRB. Effect of a defined policy on the outcome of bleeding peptic ulcer disease. *Gut* 1988;29:A1472

WHEATLEY KE & DYKES PW. Upper gastrointestinal bleeding- when to operate. *Postgrad Med* 1990;66:926-931

WILLIAMS RA, VARTANY A, DAVIS IP, WILSON SE. Impact of endoscopic therapy on outcomes of Operation for bleeding peptic ulcer. *Am J Surg* 1993;166:712-715

WINKELTAU G, ARLT G, TREUTNER K-H, SCHUBERT T, SCHUMPELICK V. Endoscopic therapy and early elective operation as a therapeutic regression in ulcer bleeding. *Hepatogastroenterology* 1990;37:121-123

Lebenslauf

Persönliches

Birgit Grosse

geboren am 20. Februar 1969 in Bochum

evangelisch, ledig

Schul Ausbildung

1979 – 1982	Albert-Einstein-Gymnasium, Bochum
1982 – 1985	Gymnasium Thomaeum, Kempen
1985 – 1986	Cherokee High School, Marlton, New Jersey, USA Graduation (Abschluss 12. Klasse)
1986 – 1988	Internat Schule Schloss Salem Abitur (Durchschnitt 1,6), Großes Latinum

Hochschulausbildung

1988 – 1990	Studium der Psychologie, Wilhelms-Universität Münster
1990 – 1996	Studium der Humanmedizin, Justus-Liebig-Universität Giessen
1992	Ärztliche Vorprüfung
1993	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
1995	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
1996	Praktisches Jahr und Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung Gesamtnote: gut (1,8)

Praktisches Jahr

1995 – 1996	Innere Medizin, Kreiskrankenhaus Wetzlar, Prof. Dr. med. Kramer Allgemeine Chirurgie, Evang. Krankenhaus Giessen, Prof. Dr. med. Muhrer General Surgery, Santa Barbara, Cottage Hospital, Lehrkrankenhaus der University of California, USA, K. Waxman MD Urologie, Urologische Universitätsklinik, Giessen, Prof. Dr. med. Weidner
-------------	---

Ärztliche Tätigkeit

1997 – 1998	Ärztin im Praktikum 1. Medizinische Klinik der Kliniken St. Antonius, Wuppertal Lehrkrankenhaus der Universität Düsseldorf Prof. Dr. med. Öhl (Hämatologie/Onkologie)
August 1998	Approbation als Ärztin
1998 – 2001	Weiteranstellung als Assistentin mit Facharztvertrag Innere Medizin; seit 2000 unter Prof. Dr. med. J. Köbberling
2001 – 2003	Weiterbildungsassistentin Innere Medizin im St. Vinzenz-Krankenhaus Düsseldorf; Prof. Dr. med. R. Adamek
Mai 2003	Anerkennung als Fachärztin für Innere Medizin, Düsseldorf
seit Juli 2003	Tätigkeit als hausärztlich niedergelassene Internistin sowie Erstellung von verkehrsmedizinischen Gutachten

Mein herzlicher und ganz besonderer Dank gilt Herrn Professor Friedrich Lübbecke für die Überlassung des Dissertationsthemas und die kontinuierliche, erfahrene und engagierte Betreuung über den langen Zeitraum.

Ebenso danke ich den Mitarbeitern des Universitäts-Rechenzentrums, Herrn Dr. Bödeker und insbesondere Frau Scheibelhut, für die Hilfe und kritische Überprüfung der Statistik.

Weiterhin gilt mein Dank der Endoskopieschwester Margitta Hanke.

Einen besonderen Dank möchte ich darüber hinaus an Herrn Dr. Murilo Pires, Frau Dr. Brigitte Kissenbeck, Frau Anna Röder, Herrn Veit Honl und meine Schwester Frau Sabine Wolfrum aussprechen, die mich bei dieser Arbeit konstruktiv unterstützt haben.